

(19)  Europäisches Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 023 964 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 80103688.0

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 277/42**
A 61 K 31/425

(22) Anmeldetag: 28.06.80

(30) Priorität: 03.07.79 DE 2926771

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 18.02.81 Patentblatt 81/7

(84) Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESellschaft
 Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 20
 D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

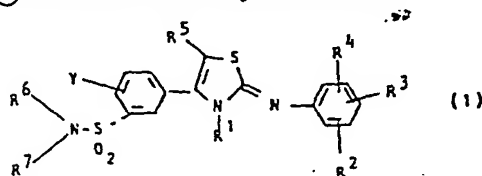
(72) Erfinder: Lang, Hans-Jochen
 Rüdeshimer Strasse 7
 D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(72) Erfinder: Seuring, Bernhard, Dr.
 Johannesallee 20
 D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

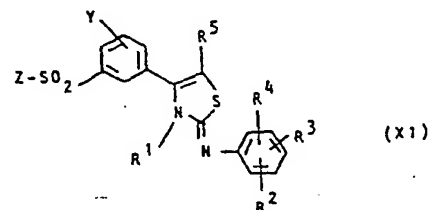
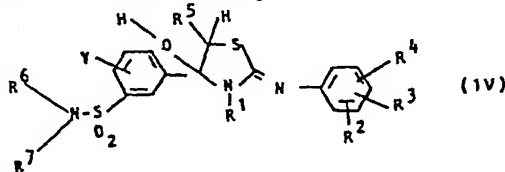
(72) Erfinder: Granzer, Erhold, Dr. Dr.
 Falkensteiner Strasse 24
 D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

(54) Phenyliminothiazolinderivate, ihre Herstellung und Zwischenprodukte dafür, ihre Verwendung, sie enthaltende pharmazeutische Präparate und deren Herstellung.

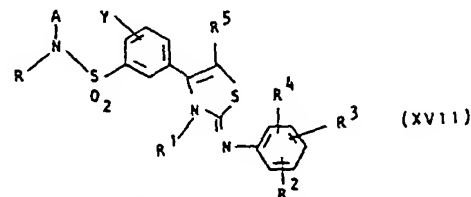
(57) Thiazolinderivate der allgemeinen Formel I



worin R¹ bis R⁷ und Y die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate, auf Basis dieser Verbindungen sowie ihre Verwendung zur Beeinflussung des Serumlipoproteinspektrums. Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der Formeln



und

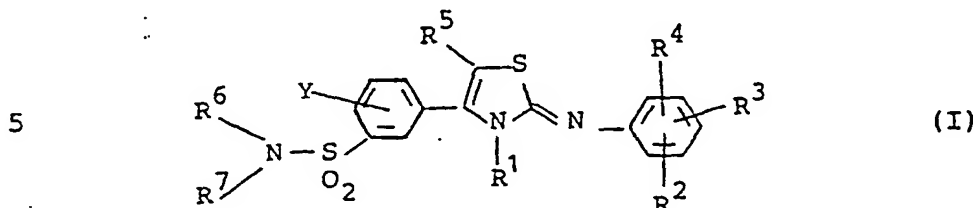


worin A, R, R¹ bis R⁷, Y und Z die angegebenen Bedeutungen haben.

EP 0 023 964 A1

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/E-169 Dr. D/hka
 BEZEICHNUNG GEÄNDERT
 siehe Tabelle
Thiazolinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 die als solche oder in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen und daher als Arzneimittel geeignet sind. In der Formel bedeuten:

- 15 R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen oder Alkyl mit 3 bis 4 C-Atomen,
 R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, Methylendioxy, Äthylendioxy, Dimethyl- oder Diäthylamino, Trifluormethyl,
 R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,
 R^6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 20 R^7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 12 C-Atomen, Allyl, Phenyläthyl oder einen

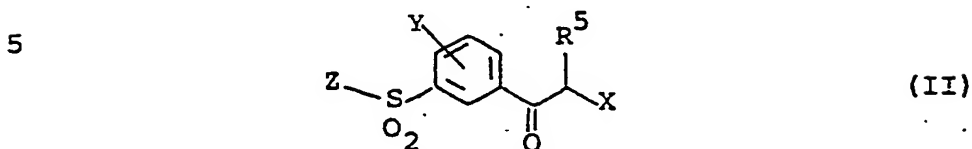
Benzyrest $-CH_2-$, worin R^8 und R^9 gleich

- 25 oder verschieden sind, und Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten, oder R^6 und R^7 sind über eine gegebenenfalls verzweigte Alkylenkette mit insgesamt 8 C-Atomen verbunden, worin eine Methylengruppe durch ein O-Atom oder eine $N-CH_3$ -Gruppe ersetzt sein kann,
 30 und Y Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch

gekennzeichnet ist, dass man

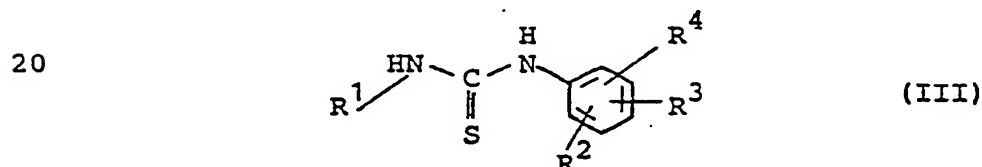
a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



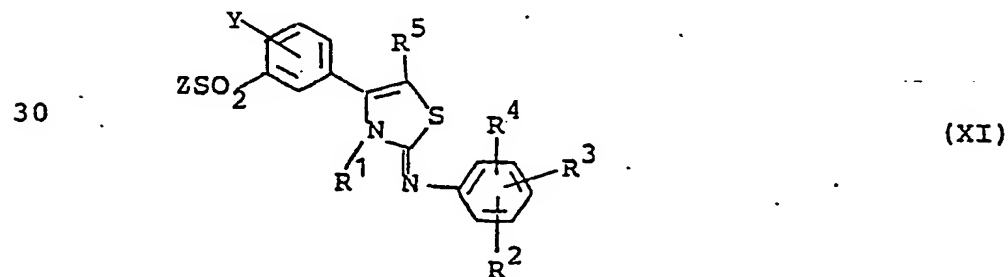
10 worin R^5 und Y die angegebene Bedeutung besitzen,
 Z für Halogen oder R^6R^7N- mit der für R^6 und R^7
 angegebenen Bedeutung steht und
 X eine leaving group wie Halogen, CH_3SO_2-O- oder

15 $CH_3-\text{C}_6\text{H}_4-SO_2-O-$, ist, unter kondensierenden Reak-

tionsbedingungen mit einem Thioharnstoff der allgemei-
 nen Formel III



25 worin R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung besitzen, um-
 setzt, und im Falle, dass Z für Halogen steht, eine er-
 haltene Verbindung der Formel XI

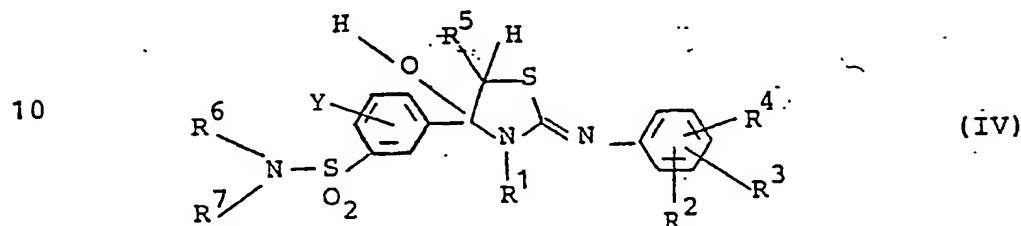


35 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Y die zu Formel I angege-
 benen Bedeutungen besitzen und Z Halogen darstellt,

nachfolgend mit einem Amin der allgemeinen Formel
 HNR^6R^7 mit der für R^6 und R^7 angegebenen Bedeutung zur
 Umsetzung bringt
 oder

5

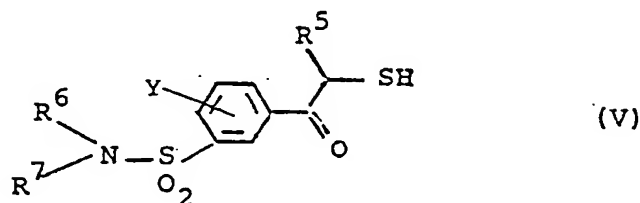
b) aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV



15 worin R^1 bis R^7 und Y die angegebene Bedeutung besitzen,
 Wasser abspaltet
 oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel V

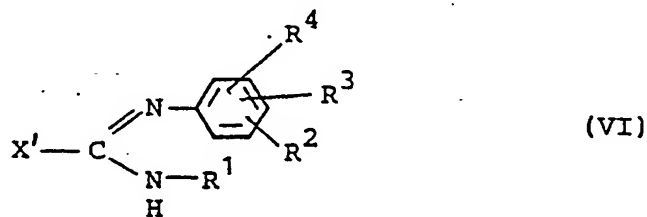
20



25

mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI

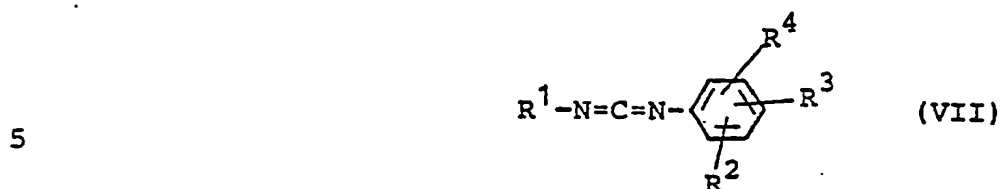
30



35

zur Reaktion bringt, wobei R^1 bis R^7 die angegebene Be-
 deutung haben und X' eine leaving group, wie beispiels-
 weise Halogen, Methoxy- oder Methylthio, ist,
 oder

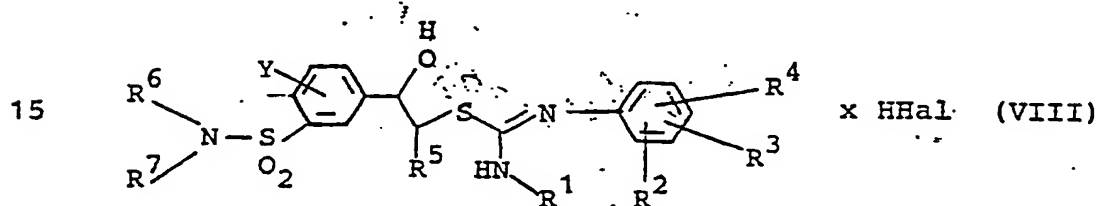
d) Verbindungen der Formel V mit Carbodiimiden VII



umsetzt, wobei R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung haben,
oder

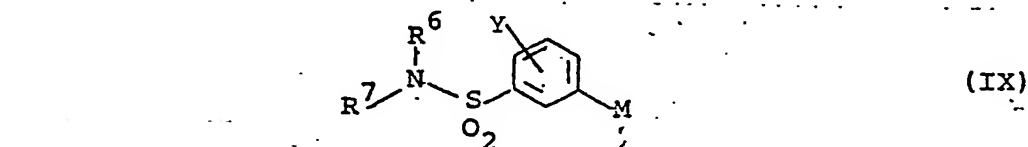
10

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

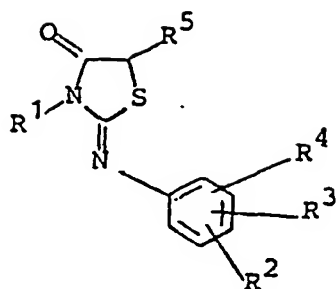


20 worin R^1 bis R^7 und Y die angegebene Bedeutung besitzen
und Hal für Chlor oder Brom steht, mit einem Oxidations-
mittel behandelt,
oder

25 f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX



worin R^6 und R^7 nicht für Wasserstoff und Y nicht für
Brom und Jod steht, ansonsten aber die obige Bedeutung
haben und M für Lithium oder eine MgBr-Gruppe steht, mit
Verbindungen der allgemeinen Formel X



(X)

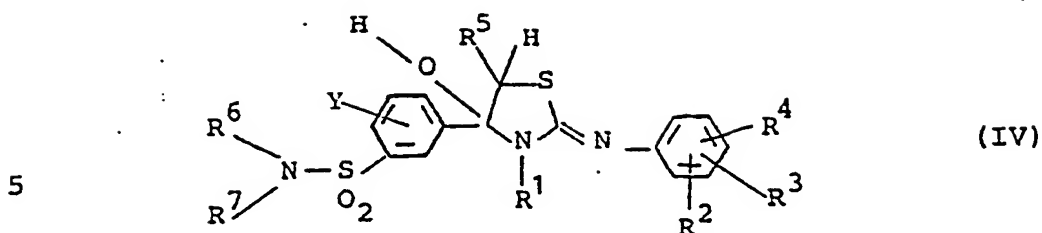
5
10 worin R¹ bis R⁵ die angegebene Bedeutung besitzen, um-
setzt und das erhaltene Reaktionsprodukt der Hydrolyse
und der Dehydratation unterwirft,

und gegebenenfalls die nach Weg a) bis f) erhaltenen Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I, in denen R⁶ und/oder
15 R⁷ Wasserstoff bedeutet, durch übliche Alkylierung in Ver-
bindungen überführt, in denen R⁶ und/oder R⁷ eine der wei-
teren oben angegebenen Bedeutungen hat, und gegebenenfalls
eine erhaltene Verbindung der Formel I mit organischen
oder anorganischen Säuren der allgemeinen Formel H - A in
20 ihre Säureadditionssalze oder erhaltene Salze der Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I mit Basen in die freien
basischen Verbindungen der Formel I überführt.

25 Als anorganische Säuren H - A kommen beispielsweise in Be-
tracht: Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure
und Bromwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphor-
säure und Amidosulfonsäure.

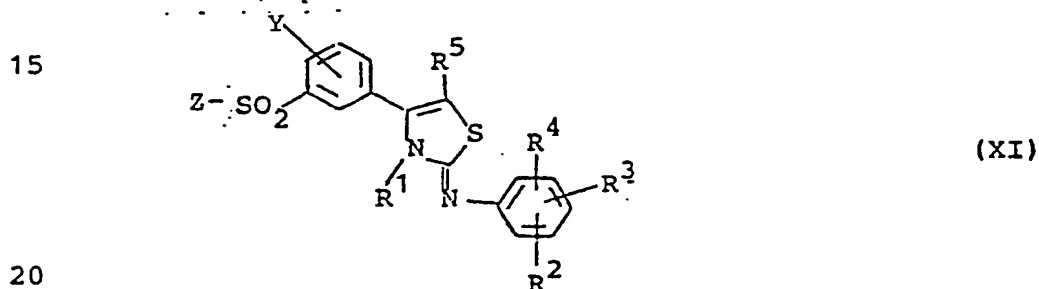
30 Als organische Säuren H - A seien beispielsweise Methansul-
fonsäure, Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und p-Toluol-
sulfonsäure genannt.

Die Verbindungen der Formeln IV und XI sind neu. Die Erfin-
dung betrifft daher weiterhin Verbindungen der Formel IV



10 worin R^1 bis R^5 und Y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, bzw. deren Säureadditionssalze. Sie sind als Vorprodukte bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

Die Erfindung betrifft ausserdem Verbindungen der allgemeinen Formel XI



25 worin R^1 bis R^5 und Y die zu Formel I gegebene Bedeutung haben und Z für Halogen steht sowie deren Säureadditionssalze, die als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäss Verfahrensweise a) verwendet werden können.

30 Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können ausserdem in ihren möglichen isomeren Strukturen vorliegen, wobei zum Zwecke der Vereinfachung nur eine der möglichen isomeren Formen einer jeweiligen Substanz angegeben wird.

35 Die unter a) bezeichnete Verfahrensweise wird vorteilhaft so ausgeführt, dass man die Verbindungen II mit den Thioharnstoffen III im molaren Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 1,5 umsetzt. Mit grösseren molaren Überschüssen an Thioharnstoff werden im allgemeinen keine nennenswerten Vorteile erzielt.

Die Reaktion wird vorteilhaft in inerten polaren organischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Äthylenglykolmono- oder Äthylenglykoldimethyläther, besonders vorteilhaft in stark polaren protischen Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, Essigsäure, Propionsäure, Ameisensäure sowie in Gemischen der genannten Solventien mit Wasser durchgeführt, wie sich auch wasserfreie Gemische der genannten Solventien eignen. Ebenso kann man die Reaktion auch ohne Verwendung eines Lösungsmittels durch Erwärmen des Reaktionsgemisches auf einen Temperaturbereich zwischen 80 und 220° C, bevorzugt zwischen 100 und 180° C durchführen. Bei Verwendung eines Lösungsmittels arbeitet man in einem bevorzugten Temperaturbereich von 60 bis 150° C.

15

Die Reaktionsdauer ist weitgehend vom Lösungsmittel und der angewendeten Reaktionstemperatur abhängig und liegt im allgemeinen zwischen 15 Minuten und 24 Stunden. Der quantitative Reaktionsablauf zu den erfindungsgemässen Verbindungen I wird vorteilhaft dünnsschichtchromatographisch an Kieselgelplatten verfolgt.

Vielfach scheiden sich die erfindungsgemässen Verbindungen I filtrierbar in Form ihrer Säureadditionssalze im Verlauf der Reaktion schwerlöslich ab, andernfalls wird das Solvens verdampft, wobei gegebenenfalls durch nachträglichen Zusatz eines geeigneten Fällungsmittels, wie beispielsweise Essigester, Diäthyläther, Diisopropyläther, Aceton, Acetonitril die Ausbeute erhöht werden kann.

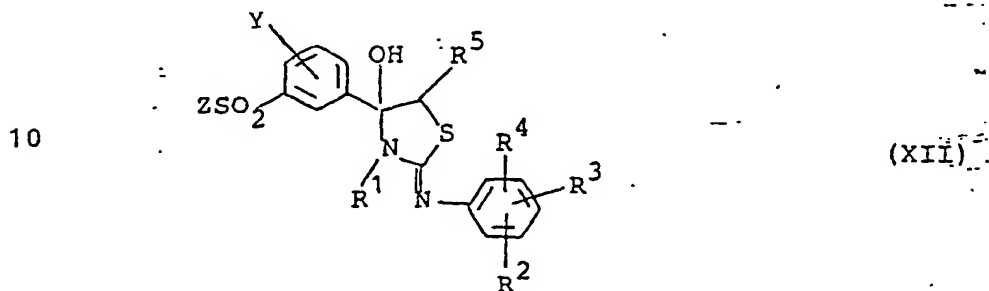
30

Für den Fall, dass Z in der allgemeinen Formel II Halogen, vorzugsweise Chlor, bedeutet, werden die erhaltenen Verbindungen der Formel XI mit Ammoniak oder einem Amin HNR^6R^7 zu Verbindungen I umgesetzt. Dabei können sowohl wässrige Lösungen von Ammoniak und der Amine wie auch flüssiges Ammoniak bzw. reine Amine im Überschuss verwendet werden, wobei das überschüssige Ammoniak bzw. Amin gleichzeitig als Lö-

sungsmittel fungiert. Die Reaktion kann ebenfalls in organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykol-dimethyläther, durchgeführt werden, wobei sich allerdings niedrigere Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. Methanol, Äthanol oder Isopropanol in besonderer Weise eignen. Theoretisch sind für die Umsetzung der Sulfochloride XI zu den Sulfonamiden I ein Mol Ammoniak bzw. Amin in Gegenwart von zwei Molen einer Hilfsbase erforderlich. Demzufolge kann man bei der Reaktion so verfahren, dass man pro Mol Sulfochlorid XI mindestens 3 Mole Ammoniak oder Amin anwendet. Vorteilhaft ist bei dieser Reaktion die Anwendung von 3 - 7 Mol Ammoniak bzw. Amin auf ein Mol Sulfochlorid, jedoch können auch grössere Aminüberschüsse verwendet werden. Man kann auch mit einem oder zwei Molen Ammoniak oder Amin arbeiten, wenn in Anwesenheit einer Hilfsbase gearbeitet wird, wobei etwa 1 - 6 Moläquivalente Hilfsbase verwendet werden. Als Hilfsbasen eignen sich anorganische und organische Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate, sowie Salzlösungen schwacher anorganischer und organischer Säuren, wobei in allen Fällen tertiäre Amine, wie beispielsweise Triäthylamin, Tri-n-butylamin, Methyl-dicyclohexylamin, Äthyl-dicyclohexylamin, besonders vorteilhaft sind. Das tertiäre Amin kann ebenfalls, im Überschuss angewandt, ohne Zugabe eines weiteren Lösungsmittels als Reaktionsmedium dienen. Die Reaktion verläuft exotherm, so dass man vorteilhaft kühlt und bei Temperaturen zwischen -35° und $+100^{\circ}$ C arbeitet, bevorzugt zwischen $+10^{\circ}$ und $+60^{\circ}$ C. Die Reaktionsdauer soll mindestens 30 Minuten betragen und die Umsetzung kann spätestens nach zwei Tagen abgebrochen werden, wobei mit längeren Reaktionszeiten keine nennenswerten Vorteile erzielt werden. Bevorzugt wird eine Reaktionsdauer zwischen 6 und 20 Stunden. Bei Aufarbeitung verfährt man vorteilhaft so, dass gegebenenfalls nach Abdestillieren desamins und Konzentrierung des Reaktionsgemisches mit Wasser verdünnt wird, wobei die Verbindungen I schwerlöslich zur Abscheidung kommen.

Wenn R^6 oder R^7 in der so dargestellten Verbindung I ein Wasserstoffatom bedeutet, sollte möglichst ein pH 7,5 bis 8,5 eingestellt werden.

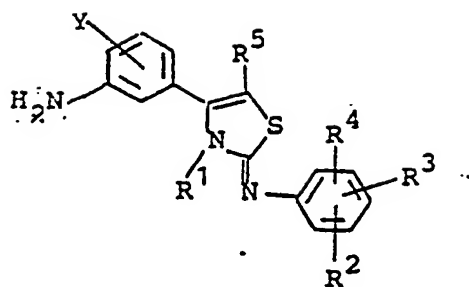
- 5 Die Verbindungen der Formel XI können durch Wasserabspaltung aus Verbindungen der Formel XII bzw. deren Salzen



- 15 erhalten werden, worin R^1 bis R^5 , X, Y und Z die in Formel XI angegebene Bedeutung besitzen.

Dabei verfährt man nach den unter Verfahrensweise b) angegebenen Bedingungen, wobei man bevorzugt in Eisessig oder
 20 in azeotrop mit Wasser destillierenden Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan, Chlorbenzol, Nitrobenzol, Nitromethan, Toluol oder Xylol arbeitet, und zweckmässig das bei der Reaktion entwickelte Wasser analytisch bestimmt. Vorteilhaft führt man die Reaktion in den
 25 siedenden Lösungsmitteln durch. Besonders vorteilhaft gewinnt man die Verbindungen XI durch trockenes Erhitzen der Verbindungen XII auf Temperaturen von 100° bis 250° C, bevorzugt von 150 bis 220° C. Zweckmässig entfernt man das störende Kondensationswasser durch rasches Abdestillieren,
 30 bevorzugt im Luftstrom oder durch Anlegen eines wirksamen Vakuums und Verwendung eines Trockenmittels.

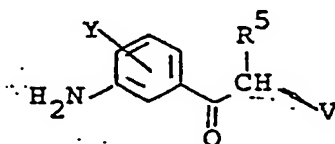
Die Verbindungen der Formel XI bzw. deren Salze können ebenfalls aus Anilinderivaten XIII



(XIII)

5

in an sich bekannter Weise durch Diazotierung und nachfolgende Durchführung einer Meerwein-Reaktion gewonnen werden.
 10 Die Verbindungen XIII sind aus Aminoketonen XIV bzw. deren Säureadditionssalzen



(XIV)

15

worin Y und R⁵ die angegebene Bedeutung haben, und V für H steht, durch Halogenierung, bevorzugt mit elementarem Brom oder Chlor, und nachfolgende Umsetzung der Halogenketone
 20 XIV mit V in der Bedeutung von Cl oder Br mit einem Thioharnstoff der Formel III unter den Durchführungsbedingungen der Verfahrensweise a) darstellbar.

Bei den verwendeten Thioharnstoffen III handelt es sich
 25 grösstenteils um Substanzen, die in der Literatur beschrieben sind. Sie werden in bekannter Weise durch Umsetzung von Aminen mit Isothiocyanaten, Schwefelkohlenstoff oder Thio-
 phosgen dargestellt (vergl. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Bd. 9, S. 384, 4. Auflage, Georg-Thieme-
 30 Verlag, Stuttgart, 1955).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können nach mehreren in der Literatur beschriebenen Methoden gewonnen werden (vergl. z.B. DE-OS 24 36 263).

35

Nach der unter b) aufgeführten Verfahrensweise werden 2-

- Arylimino-4-hydroxy-4-(3-Sulfamoylphenyl)-thiazolidine (IV) thermisch, bevorzugt durch Protonenkatalyse, zu den erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel I dehydratisiert. Man arbeitet dabei vorteilhaft in polaren organischen Lösungsmitteln, wobei sich protische Lösungsmittel wie niedere Alkohole mit 1 bis 6 C-Atomen, beispielsweise Methanol, Äthanol, Propanol, iso-Propanol, 1- bzw. 2-Butanol, Äthylenglykolmonomethyläther, Diäthylenglykolmonomethyläther oder niedere aliphatische Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Ameisensäure oder auch Gemische der genannten Solventien eignen. Vorteilhaft ist auch die Verwendung von Wasser, insbesondere im Gemisch mit den genannten Lösungsmitteln.
- Als Katalysatoren können anorganische oder organische Protonensäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, eine der als Solvens genannten aliphatischen Carbonsäuren, eine aromatische Carbonsäure wie Salicylsäure oder Benzoesäure verwendet werden. Die Dehydratisierung der Verbindungen IV kann grundsätzlich auch ohne Anwendung eines Katalysators wie auch ohne Anwendung eines Lösungsmittels durchgeführt werden.
- Man arbeitet in einem Temperaturbereich zwischen 0 und 200° C, wobei tiefere Temperaturen zu langen Reaktionszeiten führen und bei höheren Temperaturen zunehmend die Gefahr des Auftretens von Nebenprodukten besteht. Bevorzugt arbeitet man zwischen 50 und 150° C, wobei besonders vorteilhaft die Reaktion in siedendem Methanol, Äthanol, Propanol oder Eisessig durchgeführt wird. Der quantitative Ablauf der Reaktion wird zweckmässig im Dünnschichtchromatogramm an Kieselgelplatten verfolgt.
- Das Reaktionsgemisch arbeitet man vorteilhaft analog der in. Verfahrensweise a) angegebenen Weise auf.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhält man nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise analog der in der DE-OS 24 36 263 angegebenen Verfahrensweisen. Dabei sollten möglichst milde Reaktionsbedingungen und Reaktions-
 5 temperaturen sowie die Aufarbeitungsbedingungen unterhalb 40° C gewählt werden, wenn man die Herstellung möglichst reiner Verbindungen der Formel IV anstrebt. Nach Verfahrens-
 weise c) bringt man Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Verbindungen der Formel VI vorteilhaft in einem polaren
 10 organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise in niederen Alkoholen mit 1 bis 4 C-Atomen, Äthylenglykolmono- und Äthylenglykoldimethyläther, Diäthylenglykolmono- oder Di-
 äthylenglykoldimethyläther, Aceton, Essigester, Dimethyl-
 formamid, zur Reaktion.

15 Man führt die Umsetzung vorteilhaft zwischen 0 und 80° C, vorzugsweise zwischen 15 und 40° C. durch und erwärmt nach Abklingen der exothermen Reaktion bis zur vollständigen Bildung der Verbindungen der Formel I auf Temperaturen zwi-
 20 schen 60° und 140° C. Der Reaktionsablauf wird zweckmässigerweise dünnschichtchromatographisch an Kieselgelplatten verfolgt. Die Reaktionsdauer liegt zwischen 5 und 60 Stunden. Als besonders geeignet für diese Reaktion erweisen sich insbesondere Verbindungen V, die an der Sulfamoyl-
 25 gruppe neben R⁶ = Wasserstoff einen voluminösen organischen Rest R⁷, wie beispielsweise tert.-Butyl, tragen oder solche Verbindungen V, in denen R⁶ und R⁷ einen organischen Rest als Substituenten tragen.

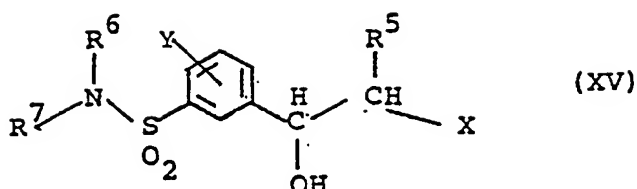
30 Zur Durchführung der Verfahrensweise d) bringt man die Mercaptoketone der Formel V in einem wasserfreien, polaren inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Essigsäuremethyl-
 ester, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Tetrahydrofuran mit den Carboindimiden der allgemeinen Formel VII im Molver-
 35 hältnis 1 : 1 zur Umsetzung. Man führt die Reaktion in einem Temperaturbereich zwischen 0 und 40° C, bevorzugt zwischen 10 und 30° C durch. Nach Abklingen der schwach exo-

thermen Reaktion rührt man etwa 10 - 20 Stunden bei 20 bis 40° C. Nach dem Zufügen der gleichen Volumenmenge eines protischen Lösungsmittels, bevorzugt von Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Eisessig oder auch Wasser sowie von Gemischen der genannten Lösungsmittel erwärmt man weitere 2 bis 70 Stunden auf Temperaturen zwischen 60 und 140° C. Der Reaktionsablauf wird zweckmässigerweise dünn-schichtchromatographisch an Kieselgelplatten verfolgt.

- 10 Die in Verfahrensweise c) und d) verwendeten Verbindungen der Formel V können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (z.B. DE-OS 24 36 263). Ebenso ist die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VII in der Literatur beschrieben (z.B. Chem. Ber. 97, 1232 (1964),
15 Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 1765 (1973), Angew. Chem. 74, 214 (1962), Bull. Soc. Chim. Jap. 38, 1806 (1965)).

- Gemäss Verfahrensweise e) werden die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII mit einem geeigneten Oxidationsmittel,
20 vorzugsweise mit aktiven Mangan-IV-oxid, in die Verbindungen der Formel I übergeführt. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachloräthan, besonders bevorzugt aber Acetonitril bzw. Gemische der genannten Lösungsmittel mit Acetonitril. Man arbeitet in einem Temperaturbereich zwischen 0 - 40° C, vorzugsweise zwischen 20 - 30° C über eine Dauer von 10 bis 60 Stunden, filtriert anschliessend das Oxidationsmittel ab und erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion nach Zugabe des gleichen Volumens eines protischen Lösungsmittels wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder Eisessig über 1 bis 30
30 Stunden auf Temperaturen zwischen 60 - 140° C.

- Zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII gelangt man
35 analog den Angaben in der DE-OS 24 36 263 durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XV



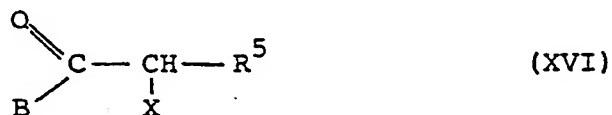
worin die Substituenten X, Y und R⁵ bis R⁷ die angegebene Bedeutung besitzen, mit Thioharnstoffen der allgemeinen Formel III.

Gemäss Verfahrensweise f) bringt man Verbindungen der allgemeinen Formel IX, worin Y nicht für Brom oder Jod steht und worin R⁶ und R⁷ verschieden von Wasserstoff sind, mit den Verbindungen der Formel X zur Reaktion. Die Verbindungen IX und X werden vorteilhaft im Molverhältnis 1 : 1 bis 1 : 1,5 in einem für metallorganische Reaktionen üblichen inerten und wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, in einem bevorzugten Temperaturbereich zwischen -30° bis + 60° C umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung werden die Reaktionsprodukte in einer für metallorganische Umsetzungen üblichen Weise hydrolysiert, wobei man beispielsweise das Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen -5° und +20° C unter Aufrechterhaltung eines pH-Bereiches von 6 bis 8 in eine wässrige gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung einträgt. Zur Vervollständigung der Überführung in die erfindungsgemässen Verbindungen I kann man unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle des Reaktionsfortgangs das Hydrolysegemisch auf Temperaturen von 40 - 100° C, bevorzugt von 60 - 80° C erwärmen. Vorteilhaft arbeitet man das noch nicht vollständig in die Verbindungen I umgewandelte Produktgemisch durch Filtration oder Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Nitromethan auf und behandelt es anschliessend nach Verfahrensweise b).

Herstellungsweisen der Verbindungen IX sowie deren Vorprodukte sind in der Literatur beschrieben (z.B. DE-OS 24 36 263).

Die Verbindungen der Formel X werden z.B. in bekannter Weise durch Umsetzung von α -Halogencarbonsäureester XVI mit $B = OR^8$

5



10 worin R^5 und X die angegebene Bedeutung besitzen und R^8 vorzugsweise Phenyl oder niederes Alkyl, wie Methyl oder Äthyl, bedeuten, mit Thioharnstoffen der allgemeinen Formel III erhalten. Entsprechend eignen sich auch α -Halogencarbonsäuren ($B = OH$) und α -Halogencarbonsäurechloride ($B = Cl$).

15

Die Verbindungen der Formel I können in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Säure der Formel H - A reversibel umgesetzt werden. Man kann dabei die Verbindungen I in die reinen Säuren, bevorzugt bei Temperaturen zwischen 0° und 60° C eintragen, sofern diese flüssig sind bzw. einen nicht wesentlich höheren Schmelzpunkt als 60° C besitzen und sofern sie keine Nebenreaktionen veranlassen. Vorteilhaft arbeitet man aber in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise in Dioxan, Tetrahydrofuran, Äther, einem Essigsäure-niederalkylester mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, Acetonitril, Nitromethan, Aceton, Methyl-äthyl-keton usw., wobei sich niedere Alkohole mit 1 bis 4 und Carbonsäuren mit 2 bis 4 C-Atomen als besonders geeignet erwiesen. Dabei werden pro Mol der Verbindungen I 1 - 1,5 Mol der Säuren H - A angewendet, man kann aber auch grössere Mengen an Säure verwenden. Zweckmässigerweise arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0° und 120° C , bevorzugt zwischen 10° und 60° C . Die Reaktion ist mässig exotherm.

35

Beim Arbeiten in wässriger Lösung kommt es nach Zugabe von Säuren H - A im allgemeinen zur sofortigen Auflösung der

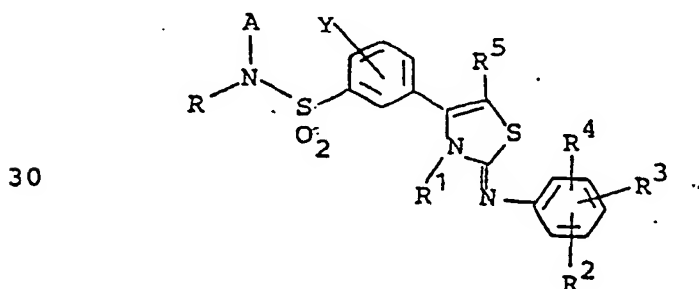
Verbindungen I und nur in seltenen Fällen zur Abscheidung der entsprechenden Säureadditionsverbindungen. Zweckmäßigerweise isoliert man die erfindungsgemässen Salze beim Erhalten einer Lösung durch schonendes Verdampfen des Wassers, 5 vorzugsweise durch Gefriertrocknung. Beim Arbeiten in organischen Lösungsmitteln scheiden sich die Säureadditions-salze vielfach nach Zugabe der jeweiligen Säure H - A schwerlöslich ab. Wird eine Lösung erhalten, so bringt man die Säureadditions-Verbindungen gegebenenfalls nach voran- 10 gehender Konzentrierung mit einem geeigneten Fällungsmittel zur Abscheidung. Als Fällungsmittel eignen sich die zum gleichen Zweck in Verfahren a) beschriebenen Solvenzien.

Die Säureadditionsprodukte fallen auch bei sehr hohem Reini- 15 gungsgrad sehr oft in Form zäher Öle oder amorpher glasartiger Produkte an. Diese amorphen Produkte lassen sich vielfach gegebenenfalls durch Erwärmen auf 40° bis 80° C unter Behandlung mit einem organischen Lösungsmittel zur Kristallisation bringen. Als kristallisationsfördernde Solvenzien 20 eignen sich insbesondere Essigsäure-niederalkylester mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Essigsäure-n-butylester, sowie niedere Dialkylketone, wie Aceton oder Methyl-äthyl-keton, niedere Dialkyläther wie Diäthyläther, Diisopropyläther oder 25 Di-n-butyläther, sowie Acetonitril, Nitromethan und auch in einigen Fällen auch niedere Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder n-Butanol.

Die Säureadditionsprodukte können in einem geeigneten Lö- 30 sungsmittel durch Behandlung mit Basen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I deprotoniert werden. Als Basen kommen beispielsweise Lösungen anorganischer Hydroxide, wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Bariumhydroxid, Carbonate oder Hydrogencarbonate, wie Natriumcarbonat, Ka- 35 liumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Ammoniak und Amine, wie Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Piperidin, Methyl-dicyclohexylamin in Frage.

Beim Arbeiten im wässrigen Medium scheiden sich die freien basischen Verbindungen I schwerlöslich ab und können durch Filtration oder Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise mit Essigsäureäthylester, abgetrennt und isoliert werden. Als organische Reaktionsmedien eignen sich in besonderer Weise niedere Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise Methanol und Äthanol, es können jedoch auch Essigester, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthylenglykol-dimethyläther, Dimethylformamid u.a.m. verwendet werden. Die Reaktion zu den Verbindungen I findet spontan statt. Die Reaktion wird zwischen -35° und 100° C, bevorzugt zwischen 0° und 60° C durchgeführt. Wird ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel verwendet, so fällt man gegebenenfalls nach vorangehender Konzentrierung des Reaktionsgemisches die freien Basen der Formel I durch Zugabe von Wasser aus. Bei Verwendung eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels arbeitet man vorteilhafterweise so, dass man nach der Umsetzung das Reaktionsgemisch mit Wasser wäscht und das organische Lösungsmittel gegebenenfalls nach vorangehender Trocknung verdampft.

Lässt man auf Verbindungen der Formel I, worin R^6 und/oder R^7 Wasserstoff bedeuten, mindestens 1 Mol einer hinreichend starken Base einwirken, so erhält man unter Deprotonierung der Sulfonamidgruppe Salze der allgemeinen Formel XVII



(XVII)

35 worin A das Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls ist und R^1 bis R^5 sowie Y die angegebene Bedeutung haben und R die Bedeutung von R^6 oder R^7 besitzt.

Als Basen können Hydroxide der Alkali- und Erdalkalimetalle, vorzugsweise NaOH und KOH, Alkali- und Erdalkalialkoholate, NaOCH_3 und NaOC_2H_5 , NaH Natrium-methylsulfinylmethid usw. verwendet werden.

5

Als Lösungsmittel verwendet man Wasser oder polare organische Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diäthylenglykol-dimethyläther, Acetonitril.

10

Durch Zugabe eines Mols einer geeigneten Säure H - A erhält man die erfindungsgemässen Verbindungen I zurück, wobei als Säuren auch Ammoniumsalze verwendet werden können.

15

Diese reversible Säure-Base-Reaktion kann man zur Reinigung der Verbindungen I heranziehen. Ausserdem kann man die Salze XVII verwenden, um über Alkylierungsreaktionen an der Sulfonamidgruppe entsprechend umgewandelte Verbindungen der Formel I herzustellen.

20

Bei Alkylierungsreaktionen kann Wasser als Solvens verwendet werden. Vorzugsweise arbeitet man jedoch in den aufgeführten polaren organischen Lösungsmitteln, besonders vorteilhaft in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und einer

25

mit Wasser nicht mischbaren organischen Phase wie z.B. Toluol, Benzol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigester bzw. einem Gemisch der genannten Lösungsmittel. Vorteilhaft kann auch die Anwendung eines Phasentransferkatalysators, wie beispielsweise Tetra-n-


30

butylammoniumchlorid, Benzyl-triäthylammoniumchlorid, Benzyl-dimethyl-tetradecyl-ammoniumchlorid, Tetra-n-butylphosphoniumchlorid, Dicyclohexyl-[18]krone-6, sein. Man arbeitet in einem Temperaturbereich von -20° bis $+100^\circ$ C, vorzugsweise zwischen $+10$ und 40° C, wobei man den Reaktionsver-

35

lauf dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Es werden übliche Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel $\text{R} - \text{X}$ verwendet, worin R die Bedeutung von R^6 oder R^7 besitzt und X bei-

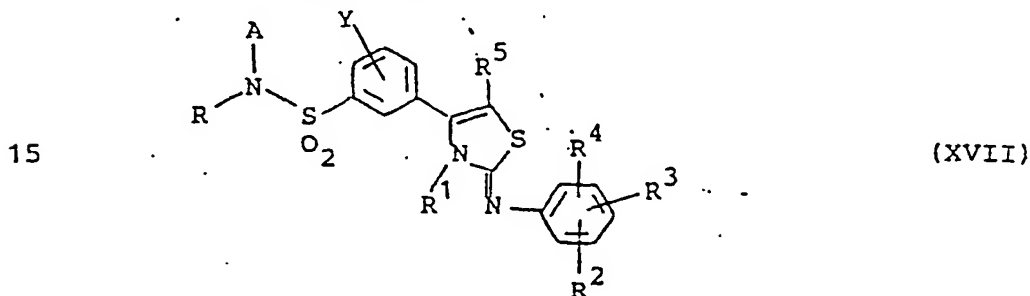
spielsweise für Brom, Chlor, Jod, $-O-SO_2-OR$, $-O-SO_2CH_3$,

$-O-SO_2-$  $-CH_3$ steht.

5 Die Salze XVII erzeugt man vorteilhaft ohne nachfolgende Isolierung in der angegebenen Weise im Reaktionsgemisch durch Einwirkung einer der aufgeführten Basen auf die Verbindungen I und nachfolgende oder parallele Zugabe eines der bezeichneten Alkylierungsmittel R - X.

10

Die Verbindungen der Formel XVII



20 worin R^1 bis R^5 und Y die zu Formel I genannten Bedeutungen hat, R die Bedeutung von R^6 oder R^7 besitzt und A das Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls bedeutet, sind neu. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verbindungen. Sie eignen sich insbesondere als Zwischenprodukte bei der Alkylierung von Verbindungen der Formel I, worin R^6 und/oder R^7 Wasserstoff bedeuten.

25

Bevorzugt von den erfindungsgemässen Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel I, in denen die Substituenten die nachfolgenden, in Tabelle 1 beschriebene Bedeutungen besitzen:

30

Tabelle 1

	R^1	=	Methyl, Äthyl, Cyclopropyl
5	R^2	=	Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Brom, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Methoxy, Äthoxy, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$
	R^3	=	Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Chlor
	R^4	=	Wasserstoff, Methyl
	R^5	=	Wasserstoff
10	R^6, R^7	=	Wasserstoff, Methyl, Äthyl, wobei R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind
	Y	=	Brom, Chlor, Methyl in 2-, 3- oder 4-Stellung zum Thiazolring

wobei als besonders bevorzugte Verbindungen solche Verbindungen der Formel I in Betracht kommen, worin die Substituenten die nachfolgenden, in Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen besitzen:

Tabelle 2

20	R^1	=	Methyl, Äthyl
	R^2	=	Wasserstoff, Methyl, Chlor, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl
	R^3	=	Wasserstoff, Methyl
25	R^4	=	Wasserstoff
	R^5	=	Wasserstoff
	R^6, R^7	=	Methyl, Äthyl
	Y	=	Chlor in 2-, 3- oder 4-Stellung zum Thiazolring

30 Erfindungsgemäss können ausser den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Thiazolinderivaten auch die in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formeln I und IV bzw. deren Säureadditionsprodukte erhalten werden:

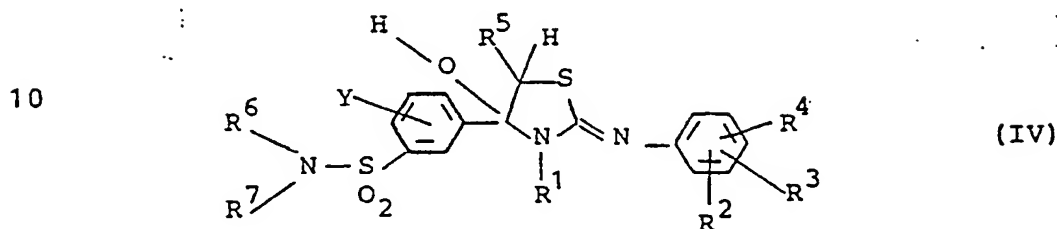
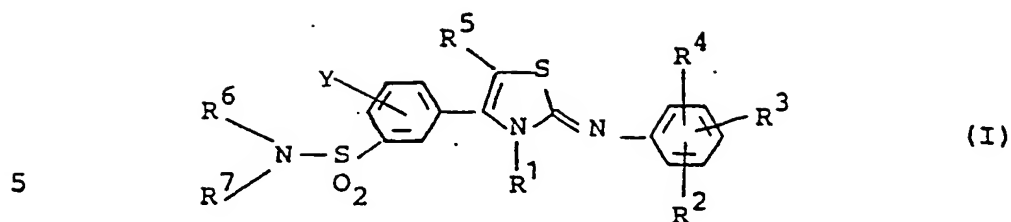


Tabelle 3:

15 (Zeichenerklärung: Me = Methyl, Et = Ethyl, Prop = Propyl, But = Butyl, Pent =
Pentyl, Hex = Hexyl, i = Iso, sek. = sekundär, c = cyclo, die vor dem Substi-
tuenten angegebenen Nummern bezeichnen die Stellung von Y am Phenylrest, wobei
der Thiazolring in 1- und der Sulfamoylrest in 3-Position festgelegt sind)

20

Lauf- Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
1	c-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
2	i-Prop	H	H	H	H	H	H	4-Cl
3	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Cl
25	4	Me	3-Me	5-Me	H	H	H	4-Cl
5	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	H	H	4-Cl
6	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Cl
7	Me	2-Et	4-Et	H	H	H	H	4-Cl
8	Me	2-Me	6-Cl	H	H	H	H	4-Cl
30	9	Me	H	H	Et	H	H	4-Cl
10	Me	2-Br	H	H	H	H	H	4-Cl
11	Me	2-Br	H	H	Et	H	H	4-Cl
12	Me	4-Br	H	H	H	H	H	4-Cl
13	Me	2-Me	H	H	Me	H	H	4-Cl
35	14	Me	2-Me	H	Et	H	H	4-Cl
15	Me	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl
16	Et	2-Me	4-Me	H	Me	H	H	4-Cl

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
5	17	c-Prop	2-Me	4-Me	H	H	H	4-Cl
	18	Et	2-Cl	H	H	H	H	4-Cl
	19	Me	2-CF ₃	H	H	H	H	4-Cl
	20	Et	2-CF ₃	H	H	H	H	4-Cl
	21	Et	2-Me	H	H	H	Me	4-Cl
10	22	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	4-Cl
	23	Me	2-Et	4-Et	H	H	Et	4-Cl
	24	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	4-Cl
	25	Me	4-F	H	H	H	Et	4-Cl
	26	Me	4-Br	H	H	H	Me	4-Cl
15	27	c-Prop	H	H	H	H	Me	4-Cl
	28	c-Prop	2-Me	H	H	H	Me	4-Cl
	29	Me	2-Br	H	H	H	Me	4-Cl
	30	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	4-Cl
	31	Me	2-Me	H	H	H	Me	4-Cl
20	32	Me	2-Cl	H	H	H	But	4-Cl
	33	Me	2-Me	4-Me	H	H	c-Prop	4-Cl
	34	Me	2-Me	3-Me	H	H	c-Prop	4-Cl
	35	Me	4-F	H	H	H	c-Prop	4-Cl
	36	Et	2-Me	4-Me	H	H	c-Hex	4-Cl
25	37	Et	2-Cl	H	H	H	c-Hex	4-Cl
	38	c-Prop	H	H	H	H	c-Hex	4-Cl
	39	Me	2-Cl	H	H	H	i-Prop	4-Cl
	40	Me	2-Me	5-Me	H	H	i-Prop	4-Cl
	41	Et	2-Me	H	H	H	sek. But	4-Cl
30	42	Me	2-Cl	H	H	H	sek. But	4-Cl
	43	Me	2-Me	4-Me	H	H	i-But	4-Cl
	44	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Et	4-Cl
	45	Me	4-F	H	H	H	Hex	4-Cl
	46	Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl
35	47	Et	H	H	H	Et	Me	4-Cl
	48	Me	2-Me	H	H	Et	Me	4-Cl
	49	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Me	4-Cl
	50	Me	2-Cl	H	H	Et	Me	4-Cl
	51	Me	3-CF ₃	H	H	Me	Me	4-Cl

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
52	Me	2-Cl	4-Me	H	Me	Me	Me	4-Cl
53	Me	4-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
54	Me	4-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl
55	Me	3-Et	H	H	H	Me	Me	4-Cl
56	Me	3-Prop	H	H	H	Me	Me	4-Cl
57	Me	3-But	H	H	H	Me	Me	4-Cl
58	Me	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
59	Me	2-Me	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
60	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
61	Me	2-Me	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
62	Me	2-Me	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
63	Me	2-Me	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
64	Me	2-Et	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
65	Me	2-Me	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
66	Me	3-Et	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
67	Me	3-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
68	Me	3-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
69	Me	3-Et	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
70	Me	3-Et	4-Br	H	H	Me	Me	4-Cl
71	Me	2-Cl	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
72	Me	2-Cl	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
73	Me	2-Cl	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
74	Me	2-Cl	5-But	H	H	Me	Me	4-Cl
75	Me	2-Cl	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
76	Me	2-Br	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
77	Me	2-Br	5-Prop	H	H	Me	Me	4-Cl
78	Me	2-MeO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
79	Me	2-MeO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
80	Me	2-MeO	5-i-But	H	H	Me	Me	4-Cl
81	Me	2-EtO	5-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
82	Me	2-EtO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
83	Me	2-PropO	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
84	Me	2-PropO	5-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
85	Me	3-Me	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
86	Me	3-Me	4-OEt	H	H	Me	Me	4-Cl

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
87	Me	3-Et	4-OMe	H	H	Me	Me	4-Cl
88	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Cl
89	Me	2-Me	4-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
5 90	Me	2-Cl	4-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
91	Me	2-Me	3-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
92	Me	2-MeO	3-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
93	Me	2-MeO	3-Me	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
94	Me	2-MeO	3-Cl	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
10 95	Me	2-MeO	3-MeO	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
96	Me	2-MeO	3-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
97	Me	2-MeO	4-MeO	5-Et	H	Me	Me	4-Cl
98	Me	2-Me	4-Me	5-Me	H	Me	Me	4-Cl
99	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
100	Et	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
15 101	Et	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
102	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Cl
103	Et	2-Et	4-Et	H	H	Me	Me	4-Cl
104	Et	2-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
105	Et	4-NEt ₂	H	H	H	Me	Me	4-Cl
20 106	Me	2-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Cl
107	Et	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
108	c-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Cl
109	c-Prop	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Cl
110	c-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Cl
25 111	c-Prop	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-Cl
112	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
113	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Cl
114	Me	2-Br	H	H	H	Et	Et	4-Cl
115	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Cl
116	Me	3-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
30 117	Me	4-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Cl
118	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-Cl
119	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Cl
120	Me	2-Me	4-Me	H	Me	Et	Et	4-Cl
121	Me	H	H	H	H	H	H	4-Br

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
122	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Br
123	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Br
124	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Br
5 125	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Br
126	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Br
127	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Br
128	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Br
129	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
10 130	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-Cl
131	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Br
132	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Br
133	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Br
134	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-Br
15 135	Me	2-Me	6-Me	H	H	Et	Et	4-Br
136	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Et	Et	4-Br
137	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Br
138	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Br
139	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Br
140	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Br
20 141	Me	H	H	H	H	H	H	4-F
142	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
143	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-F
144	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-F
145	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-F
25 146	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F
147	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
148	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-F
149	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
150	Me	2-Cl	4-Cl	H	H	Me	Me	4-F
151	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-F
30 152	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-F
152	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-F
154	Et	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-F
155	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-F
35 156	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-F

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
157	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-F
158	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-F
5 159	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-F
160	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	4-F
161	Me	H	H	H	H	H	H	4-H
162	Me	Cl	H	H	H	H	H	4-H
163	Me	Br	H	H	H	H	H	4-H
164	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-H
10 165	Et	Cl	H	H	H	H	H	4-H
166	Et	H	H	H	H	H	H	4-H
167	c-Prop	H	H	H	H	H	H	4-H
168	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-H
169	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
15 170	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-H
171	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-H
172	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
173	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-H
174	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-H
20 175	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	4-H
176	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-H
177	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
178	c-Prop	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-H
179	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
180	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-H
25 181	Me	H	H	H	H	H	H	4-Me
182	Et	H	H	H	H	H	H	4-Me
183	Me	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
184	Me	2-Et	H	H	H	H	H	4-Me
185	Et	2-Me	H	H	H	H	H	4-Me
30 186	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
187	Me	2-Br	H	H	H	H	H	4-Me
188	Me	2-Cl	4-Me	H	H	H	H	4-Me
189	Et	2-Cl	H	H	H	H	H	4-Me
190	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	4-Me
35 191	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Me

Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
192	Me	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
193	Et	4-F	H	H	H	H	H	4-Me
194	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Me
5 195	Me	4-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Me
196	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
197	Et	2-Me	4-Me	H	H	H	H	4-Me
198	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	4-Me
199	Me	2-Me	6-Me	H	H	H	H	4-Me
10 200	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	H	H	4-Me
201	Me	H	H	H	H	H	Me	4-Me
202	Me	2-Me	H	H	H	H	Me	4-Me
203	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	4-Me
204	Me	2-Cl	H	H	H	H	Me	4-Me
15 205	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
206	Et	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
207	c-Prop	H	H	H	H	Me	Me	4-Me
208	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
209	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	4-Me
210	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-Me
20 211	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
212	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
213	Et	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
214	c-Prop	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
215	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	4-Me
25 216	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	4-Me
217	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
218	Et	4-F	H	H	H	Me	Me	4-Me
219	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
220	Me	4-CF ₃	H	H	H	Me	Me	4-Me
30 221	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
222	Me	2-Me	4-Me	6-Me	H	Me	Me	4-Me
223	Et	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
224	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-Me
225	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	4-Me
35 226	Me	2-Cl	6-Cl	H	H	Me	Me	4-Me

	Lauf-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
	227	c-Prop	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-Me
	228	Et	2-Br	H	H	H	Me	Me	4-Me
5	229	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	4-Me
	230	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	4-Me
	231	Me	H	H	H	H	Et	Et	4-Me
	232	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	4-Me
	233	Me	4-F	H	H	H	Et	Et	4-Me
10	234	Me	4-CF ₃	H	H	H	Et	Et	4-Me
	235	Me	H	H	H	H	H	H	4-i-Prop
	236	Me	H	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
	237	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	4-i-Prop
	238	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
15	239	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	4-i-Prop
	240	Me	2-Me	6-Me	H	H	Me	Me	4-i-Prop

- 28 a -								
Lauf. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
241	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
242	Me	3-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
243	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl
5 244	Me	3-CF ₃	H	H	H	Me	Me	2-Cl
245	Me	2-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
246	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
247	Me	2-Cl	4-Me	H	H	Me	Me	2-Cl
248	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	2-Cl
10 249	Me	2-Me	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
250	Me	2-Cl	4-MeO	H	H	Me	Me	2-Cl
251	Me	3-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
252	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Cl
253	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	2-Cl
254	Me	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
15 255	Et	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
256	c Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
257	Prop	H	H	H	H	Et	Et	2-Cl
258	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
259	Me	4-Cl	H	H	H	Et	Et	2-Cl
20 260	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	2-Cl
261	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	2-Cl
262	Me	3-CF ₃	H	H	H	Et	Et	2-Cl
263	Me	4-OMe	H	H	H	Et	Et	2-Cl
264	Me	2-Br	H	H	H	Et	Et	2-Cl
265	Me	H	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
25 266	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
267	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
268	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Prop	2-Cl
269	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Prop	2-Cl
270	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl
30 271	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl
272	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl
273	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	Me	3-Cl
274	Me	H	H	H	H	H	Me	3-Cl
275	Me	H	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
276	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Prop	3-Cl
35 277	Me	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl

Lauf. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y
278	Et	H	H	H	H	Et	Et	3-Cl
279	Me	2-Cl		H	H	Et	Et	3-Cl
280	Me	2-Me	4-Me	H	H	Et	Et	3-Cl
281	Me	4-MeO	H	H	H	Et	Et	3-Cl

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I sind wert-
volle Arzneimittel und zeichnen sich durch eine sehr gün-
stige Wirkung auf die Serumlipoproteine aus. Sie können da-
her als Arzneimittel insbesondere zur Beeinflussung der Se-
rumlipoproteine verwendet werden. Die Erfindung betrifft
daher auch pharmazeutische Präparate auf Basis der Verbin-
dungen der Formel I und ihrer pharmakologisch verträglichen
Salze sowie die Verwendung als Arzneimittel.

In der Literatur wird über eine anorektische, ZNS-stimulie-
rende und diuretische Wirkung von 4-Phenyl-2,3-dihydrothia-
zolin-Derivaten berichtet, wobei es sich um Verbindungen
ohne Sulfonamidsubstitution im Phenylteil handelt und die
2-Iminofunktion nicht durch Aryl substituiert ist (vergl.
US-PS 3.671.533, DE-OS 19 38 674). Beschrieben sind auch
3-Alkyl-4-phenyl-2-phenylimino-4-thiazoline (vergl. Univ.
Kansas Sci. Bull. 24, 45 - 49 (1936)), bei denen der in
Position 4 befindliche Phenylrest keine Sulfonamidgruppe
trägt. Unterschiedlich substituierte 4-(3-Sulfamoyl-phenyl)-

3-alkyl-2-imino-4-thiazoline bzw. -thiazolidine werden ebenfalls in der Literatur erwähnt, und zwar insbesondere als Diuretika (vergl. "Diuretic Agents", E.J.Cragoe, Jr., Editor; ACS-Symposium Series 83, Seite 24, Washington D.C., 5 1978).

Es war nun überraschend, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I eine sehr starke und günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen, während die in 10 der oben genannten Literatur beschriebenen Thiazolinderivate keine oder nur geringe in qualitativer und quantitativer Hinsicht deutlich unterlegene Effekte verursachen.

Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefässveränderungen, insbesondere der 15 coronaren Herzkrankheit, Hyperlipoproteinämien einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine ausserordentliche Bedeutung zu. Hierbei kommt es aber auf ganz 20 bestimmte Klassen von Serum-Lipoproteinen an, da die low density (LDL) und very low density-Lipoproteine (VLDL) einen atherogenen Risikofaktor darstellen, während die high density-Lipoproteine (HDL) eine Schutzfunktion gegenüber der coronaren Herzkrankheit darstellen. Hypolipidämika 25 sollen demnach VLDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin im Serum erniedrigen, dabei aber die HDL-Cholesterin-Konzentration nach Möglichkeit unbeeinflusst lassen oder sogar erhöhen. Die hier angeführten erfindungsgemässen Verbindungen 30 haben wertvolle therapeutische Eigenschaften. So erniedrigen sie vor allem die Konzentration von LDL und VLDL, während die HDL-Fraktion entweder in wesentlich geringerem Masse erniedrigt, oder sogar erhöht wird. Sie stellen daher einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der Vergleichsverbindung Chlofibrat dar, wie aus dem nachfolgend beschriebenen Versuch ersichtlich ist. Sie können daher zur Prophylaxe und Regression von atherosklerotischen Veränderungen 35

- herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipoproteinämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien wie sie z.B. beim Diabetes vorkommen. Das relative
- 5 Lebergewicht wird durch die Verbindungen I nicht verändert, während das als hypolipidämischer Standard verwendete Clofibrat zu einer starken Erhöhung des relativen Lebergewichts führt.
- 10 Die Wirkung der in der nachfolgenden Tabelle angeführten Verbindungen auf die Serum-Lipoproteine wurde an männlichen Wistar-Ratten untersucht, die 7 Tage per Schlundsonde mit den angeführten in Polyäthylenglykol 400 suspendierten Verbindungen behandelt wurden. Ausserdem wurde eine Kontrollgruppe, die nur das Lösungsmittel Polyäthylenglykol 400 erhielt, mitgeführt, sowie bei den meisten Versuchen eine Ratten-Gruppe mit dem Standardhypolipidämiikum Clofibrat. Pro Gruppe wurden in der Regel 10 Tiere eingesetzt, denen am Ende der Behandlung das Blut nach leichter Äthernarkose aus dem Orbitalplexus ent-
- 15 nommen wurde und das daraus gewonnene Serum zur Trennung der Lipoproteinklassen in der präparativen Ultrazentrifuge nach gängigen Methoden gepoolt wurde. Die Serum-Lipoproteine wurden in der Ultrazentrifuge in folgende Dichteklassen getrennt:
- 20 VLDL 1,006; LDL 1,006 bis 1,04; HDL 1,04 bis 1,21.

- Aus den in der Ultrazentrifuge isolierten Lipoprotein-Frak-tionen wurde das darin enthaltene Cholesterin vollenzymatisch nach der CHOD-PAP-Methode mittels der Testkombination von Boehringer-Mannheim bestimmt und die Werte in µg/ml Serum umgerechnet. In der angeführten Tabelle ist die Veränderung des Lipoprotein-Cholesterins in der behandelten Gruppe gegenüber einer unter gleichen Bedingungen mitgeführten Kontrollgruppe angegeben. Wie aus der Tabelle ersichtlich, bewirkt Clofibrat eine etwa gleichstarke Senkung der
- 30 LDL-Fraktion und eine starke Senkung der HDL-Fraktion, wäh-

rend die neuen Verbindungen eine starke selektiv senkende Wirkung auf die atherogenen Lipoproteinfraktionen (VLDL und LDL) ausüben und die schützende HDL-Fraktion im wesentlichen unbeeinflusst lassen oder sogar vermehren.

5

Tabelle

Anderung der Serumlipoprotein-Spiegel bei Ratten
nach 7-tägiger p.o. Behandlung mit den Verbindungen

10. Behandlung mit den Verbindungen						
Verbindung gemäß	Dosis mg/kg Tag	% Veränderung des Cholesterins (im Vergleich zur Kontrollgruppe)				
		im Serum	in den Serumlipoprotein-Fractionen			
			VLDL	LDL	HDL	
10	Beispiel 2	100	-17	-77	-56	- 3
		30	- 8	-57	-43	- 4
	15	10	- 5	-26	-38	- 2
		3	+ 2	+23	-39	+ 9
		1	0		-39	+13
20	Beispiel 13	30	-12	-18	-32	0
		10	-12	0	-41	-13
	3	-14	-15	-31	- 3	
	1	+ 7	-36	-14	+13	
25	Beispiel 19	10	- 8	-41	-53	+ 3
		3	-11	-85	-41	- 2
	1	- 8	-57	-12	- 2	
30	Beispiel 353	3	- 6	-33	-61	+ 4
		1	+ 8	-10	-30	+ 4
		0,3	- 9	-14	-25	- 5
		0,1	+ 7	-17	-23	+ 2
35	Beispiel 354	30	-15	-50	-60	- 9
		3	-18	-23	-66	- 4
		1	+ 3		-43	+ 9
35	Clofibrat	100	-47	-30	-33	-38

Als therapeutische Zubereitung der Verbindungen der Formel I kommen vor allem Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien und Säfte in Frage. Die neuen Verbindungen können dabei entweder allein oder mit pharmakologisch annehmbaren Trägern vermischt, angewandt werden. Eine orale Anwendungsform wird bevorzugt. Zu diesem Zweck werden die aktiven Verbindungen vorzugsweise mit an sich bekannten Substanzen vermischt und durch an sich bekannte Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Steckkapseln, wässrige oder ölige Suspensionen oder wässrige oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Magnesiumkarbonat, Milchzucker oder Maisstärke unter Zusatz anderer Stoffe wie z.B. Magnesiumstearat verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als tägliche Dosis kommen etwa 50 mg bis 5 g in Betracht. Eine Dosierungseinheit enthält vorzugsweise 250 bis 500 mg.

Die Zubereitungen können bei der Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen ausser den üblichen Füll- und Trägerstoffen noch ein Antihypertensivum, wie beispielsweise ein Saluretikum, Reserpin, Hydralazin, Guanethidin, α -Methyldopa, Clonidin oder ein β -Sympathikolytikum, oder ein antihyperurikämisch wirksames Mittel, ein orales Antidiabetikum, ein Geriatrikum oder ein Mittel mit durchblutungssteigernder Wirkung enthalten.

Die reinen erfindungsgemässen Vorprodukte der allgemeinen Formel IV zeigen im Vergleich zu den erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I - wenn überhaupt - deutlich schwächere Effekte auf die Serumlipoproteine besitzen aber wie auch strukturverwandte Thiazolidinderivate (vergl. DE-OS 24 36 263) eine zum Teil sehr gute salidiuretische Wirksamkeit.

Die in den nachfolgenden Beispielen aufgeführten Schmelz- und Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert.

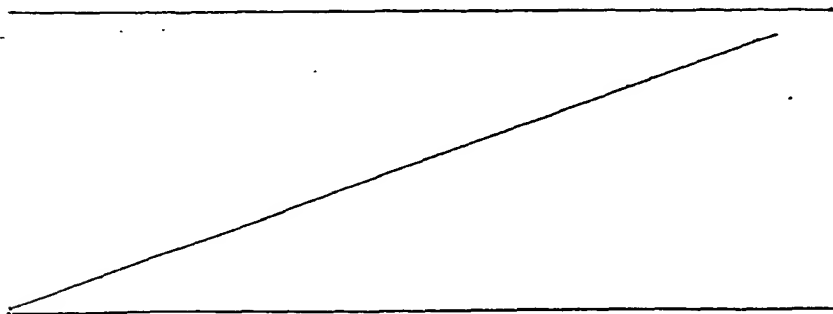
Beispiel 1:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-

5 imino-4-thiazolin-hydrobromid

10 a) 6,8 g (0,02 Mol) 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-acetophenon und 3,3 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-phenyl-thioharnstoff werden in 100 ml Äthanol im Verlauf von 1 Stunde bis zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 50 ml Eisessig und erhitzt 2 bis 3 weitere Stunden zum Sieden. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum versetzt man den Rückstand mit Diisopropyläther, Essigester oder 15 Diäthyläther und filtriert ab. Farblose Kristalle, Schmp. 258 - 260°C (Zers.).

20 b) 10,1 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoyl-phenyl)-3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobromid werden in 80 ml Eisessig über eine Dauer von 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen vervollständigt man die Kristallisation durch Zugabe von ca. 150 ml Diisopropyläther, 25 rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur und filtriert ab. Farblose Kristalle, Schmp. 258 - 260°C (Zers.).



Beispiel 2:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-

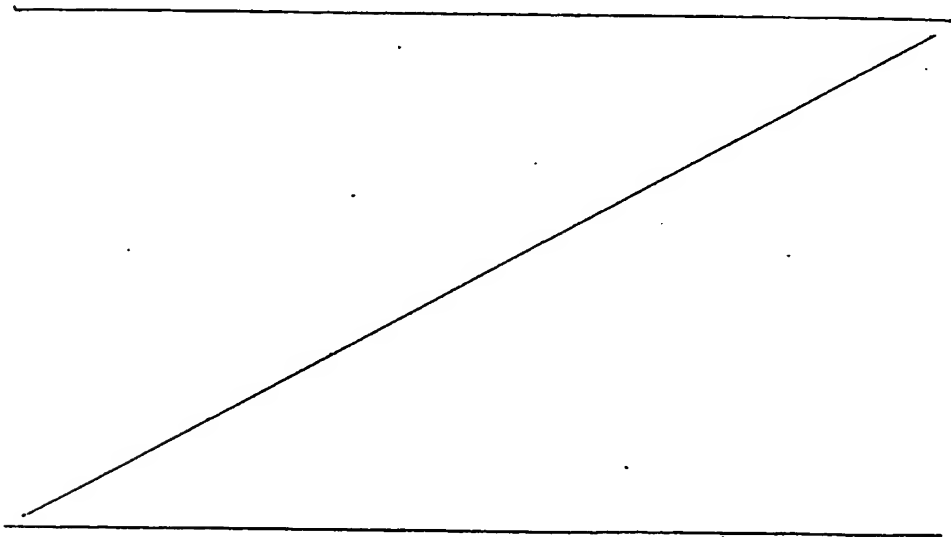
5 imino-4-thiazolin

10 a) Zu einer Suspension aus 9,8 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid in 200 ml Methanol gibt man 10 ml Triäthylamin. Man rührt 3 Stunden bei etwa 20 bis 30°C und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird 2 Stunden in 100 ml Wasser gerührt und die Kristalle ab-

15

filtriert. Schmp. 179 - 181°C.

20 b) 8,52 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol werden in 100 ml Eisessig 3 Stunden zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand unter Wasser zur Kristallisation gebracht. Schmp. 180°C.



Beispiel 3:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-

5 imino-4-thiazolin-hydrochlorid

- a) erhält man analog Beispiel 1 a) aus
2,4'-Dichlor-3'-dimethylsulfamoyl-acetophenon und
1-Methyl-3-phenylthioharnstoff. Farblose Kristalle,
10 Schmp. 228°C (Zers.)
- b) 8,52 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol
15 werden in 125 ml Methanol mit ätherischer Salzsäure-
lösung stark sauer gestellt und das Solvens abdestil-
liert. Der Rückstand wird 1 Stunde in 100 ml Eisessig
zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert
und der Rückstand unter Essigester zur Kristallisation
20 gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 228 - 231°C
(Zers.) (aus Äthanol).
- c) 8,9 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
25 3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin werden in 150 ml
Methanol mit gesättigter ätherischer Chlorwasserstoff-
lösung sauer gestellt, das Lösungsmittel abdestilliert
und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.
Schmp. 229 - 233°C (Zers.)

Beispiel 4:

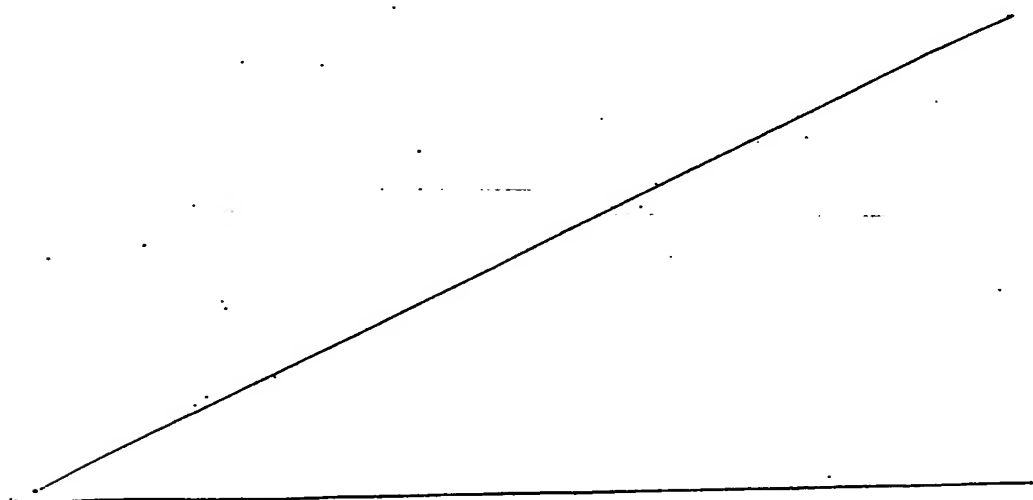
5 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-methansulfonat

10 erhält man analog der in Beispiel 3 c) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-
methyl-2-phenylimino-4-thiazolin und 0,02 Mol Methan-
sulfonsäure. Farblose Kristalle, Schmp. 198 - 199°C

Beispiel 5:

15 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-p-toluolsulfonat

20 erhält man analog der in Beispiel 3 c) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-
methyl-2-phenylimino-4-thiazolin und 0,02 Mol p-Toluol-
sulfonsäure. Farblose Kristalle, Schmp. 196°C.



Beispiel 6:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-
5 methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1. b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-
10 hydrobromid und filtriert die sich aus Eisessig
schwerlöslich abscheidenden Kristalle bei Raum-
temperatur ab.

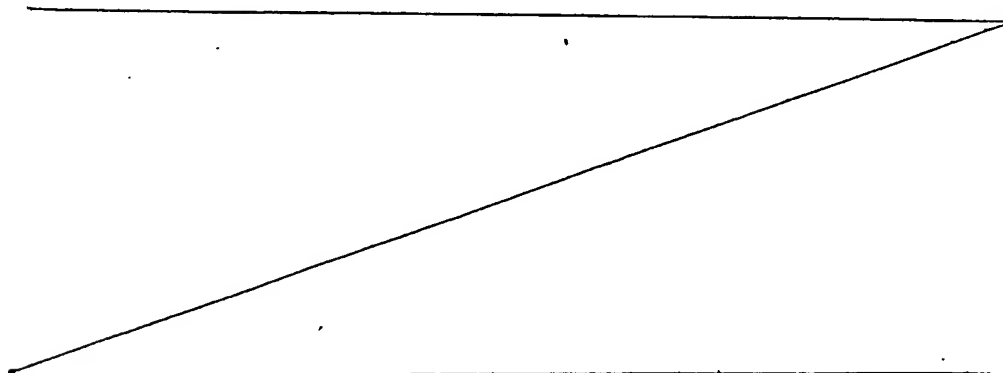
Farblose Kristalle, Schmp. 256°C.

15

Beispiel 7:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-
20 methylphenyl-imino)-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
25 3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydro-
bromid mit Triäthylamin in Methanol. Farblose Kristalle
aus Methanol-Essigester, Schmp. 158 - 162°C.



Beispiel 8:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-fluorphenyl-
5 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

a) erhält man analog der in Beispiel 1 a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
acetophenon und 1-(4-Fluorphenyl)-3-methylthio-
10 harnstoff. Farblose Kristalle, Schmp. 251 -
253°C (Zers.)

oder

15 b) erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen .
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
2-(4-fluorphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-hydrobromid.
Farblose Kristalle, Schmp. 252°C.

20

Beispiel 9:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-fluorphenyl-
25 imino)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
30 2-(4-fluorphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydro-
bromid. Farblose bis blaßgelbe Kristalle, Schmp. 144 -
145°C.

Beispiel 10:

2-(4-Diäthylaminophenyl-imino)-4-(4-chlor-3-dimethyl-
5 sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 2-(4-Diäthylaminophenyl-imino)-4-(4-
chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-thiazolidin-
10 4-ol-hydrobromid. Nach dem Erhitzen in Eisessig
destilliert man das Lösungsmittel bis auf ein Volumen
von 30 ml ab und fällt das gewünschte Produkt mit
150 ml Diisopropyläther. Farblose Kristalle,
Schmp. 257°C (Zers.)

Beispiel 11:

20 2-(4-Diäthylaminophenyl-imino)-4-(4-chlor-3-dimethyl-
sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
25 Vorschrift aus 2-(4-Diäthylaminophenyl-imino)-4-
(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-
thiazolin-hydrobromid und Triäthylamin in Methanol
bei Raumtemperatur. Schmp. 184 - 185°C.

Beispiel 12:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
5 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man

- 10 a) analog der in Beispiel 1 a) angegebenen Vorschrift
aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon
und 1-(2-Chlorphenyl)-3-methylthioharnstoff.
Nach dem Erhitzen unter Rückfluß kühlt man ab,
versetzt mit dem dreifachen Volumen Diisopropyl-
15 äther, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und
filtriert die Kristalle ab. Schmp. 246 - 248°C.

- 20 b) analog der in Beispiel 1 b) angegebenen Vorschrift
aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-
chlorphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-
hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 248°C.

25 Beispiel 13:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
30 imino)-3-methyl-4-thiazolin

- a) erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem Hydrobromid der Titelverbindung
mit Triäthylamin. Farblose Kristalle, Schmp. 152 -
154° (aus Äthanol)

b) erhält man analog Beispiel 2 b) durch Kochen von
4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlor-
phenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol in Eisessig
über 20 Minuten und nachfolgender analoger Auf-
5 arbeitung. Schmp. 155 - 157°C (aus Äthanol)

c) 10,8 g 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-
chlorphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydro-
10 bromid werden in einem Gemisch aus 100 ml Methanol
und 10 ml Triäthylamin 30 Min. zum Sieden erhitzt
und sodann in das gleiche Volumen Wasser gegossen.
Man rührt etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur,
filtriert die Kristalle ab und kristallisiert
15 aus Äthanol um. Schmp. 153 - 156°C.

Beispiel 14:

20

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

25 erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
2-(4-methoxyphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-
hydrobromid. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs
kocht man den Rückstand mehrmals mit Aceton aus und
30 filtriert die Kristalle ab. Schmp. 240 - 241°C (Zers.)

Beispiel 15:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxy-
5 phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem Hydrobromid der Titelverbindung
(Beispiel 14) mit Triäthylamin in Äthanol. Farblose
10 Kristalle, Schmp. 198 - 199°C.

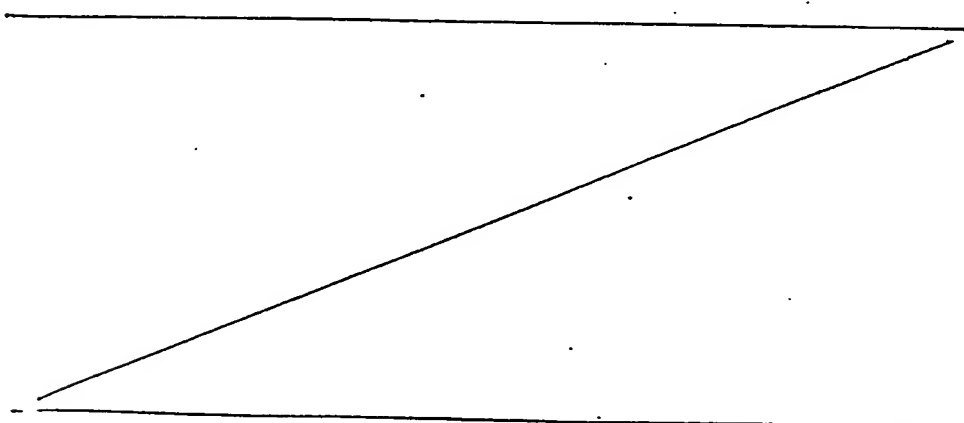
Beispiel 16:

15

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
(4-trifluormethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydro-

20 bromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl-imino)-thiazolidin-
25 4-ol-hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 228°C.



Beispiel 17:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-
5 trifluormethylphenyl-imino)-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem Hydrobromid der Titelverbindung
10 von Beispiel 16 mit Triäthylamin. Schmp. 147 - 151°C.

Beispiel 18:

15 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

20 a) erhält man analog der in Beispiel 1 a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
acetophenon und 1-(2,4-Dimethylphenyl)-3-methylthio-
harnstoff. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels
wird der Rückstand in 100 ml Aceton zum Sieden er-
25 hitzt, das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und
die Kristalle abfiltriert. Schmp. 262 - 264°C (Zers.)

30 b) erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-thiazolidin-
4-ol-hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 264°C
(aus Eisessig).

Beispiel 19:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
5 dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-
10 hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 152 - 154°C.

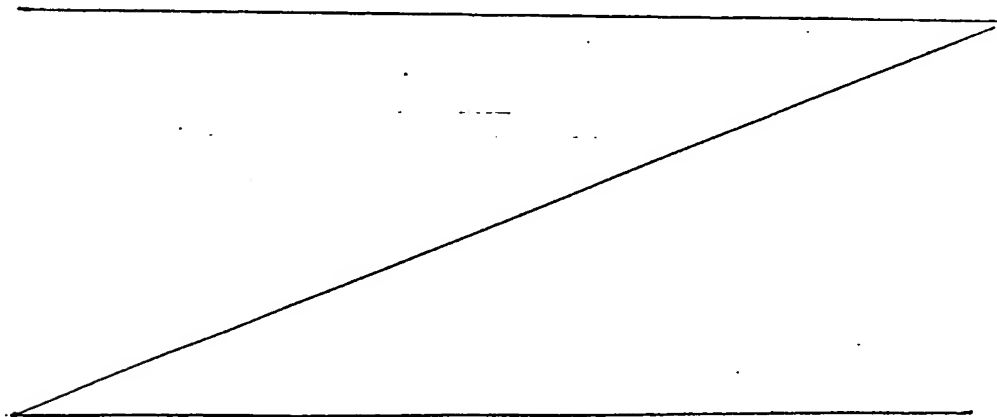
Beispiel 20:

15

2-(4-Chlor-2-methylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-dimethyl-
sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

20

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 2-(4-Chlor-3-methylphenyl-imino)-4-(4-
chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methylthiazolidin-
4-ol-hydrobromid in siedendem Eisessig und anschließender
Fällung mit Diäthyläther. Farblose Kristalle aus Eis-
25 essig, Schmp. 231°C (Zers.).



Beispiel 21:

2-(4-Chlor-2-methylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-dimethyl-
5 sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 2-(4-Chlor-3-methylphenyl-imino)-4-
(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-
10 thiazolin-hydrobromid und Triäthylamin. Schmp. 137 -
141°C.

15 Beispiel 22:

2-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-chlor-
20 phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

a) erhält man analog der in Beispiel 1 a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
acetophenon und (4-chlorphenyl)-3-methylthioharn-
stoff. Farblose Kristalle, Schmp. 244 - 246°C (Zers.)
25

b) erhält man analog Beispiel 1 b) durch 2-stündiges
Kochen von 2-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
2-(4-chlorphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-
30 hydrobromid in Eisessig. Schmp. 246°C (Zers.)

Beispiel 23:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-chlorphenyl-
5 imino)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem Hydrobromid der Titelverbindung
(Beispiel 22) und Triäthylamin. Farblose Kristalle,
10 Schmp. 184°C.

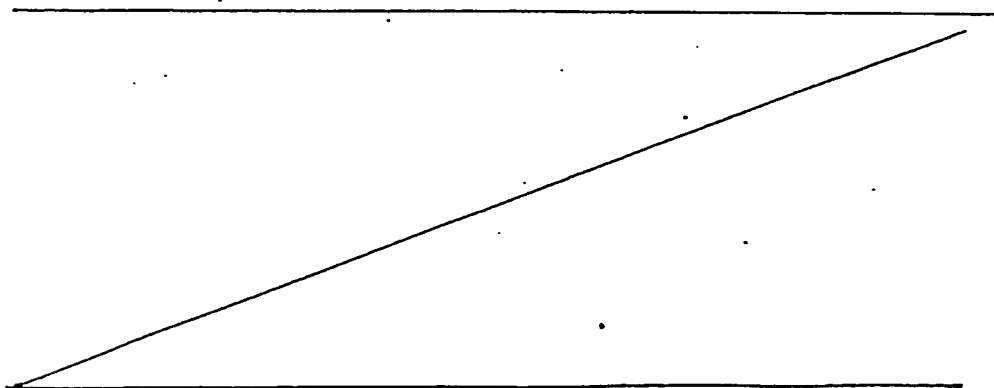
Beispiel 24:

15

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
(2,3-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

20

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2,3-dimethylphenyl-imino)-thiazolidin-4-
ol-hydrobromid durch Kochen über 2 Stunden in Eisessig
und Abfiltrieren der Kristalle bei Raumtemperatur.
25 Farblose Kristalle aus Eisessig, Schmp. 256°C (Zers.)



Beispiel 29:

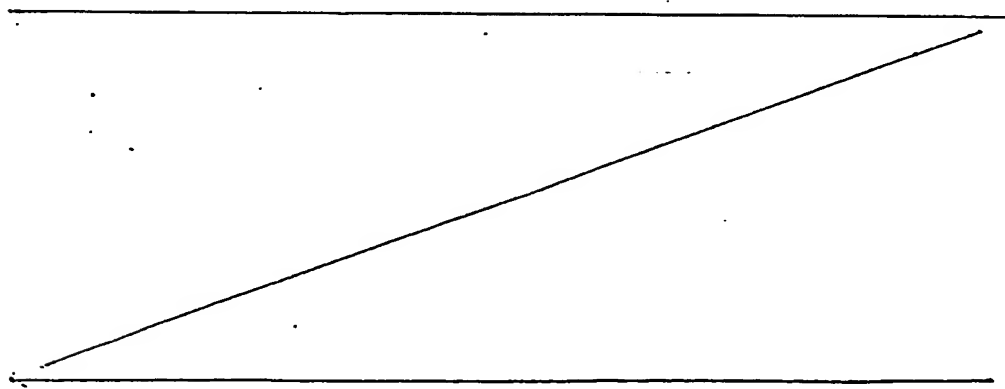
2-(4-Chlor-2-methoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-dimethyl-
5 sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 2-(4-Chlor-2-methoxyphenyl-imino)-4-
10 (4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-
thiazolin-hydrobromid.
Farblose Kristalle, Schmp. 148 - 150°C.

15 Beispiel 30:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3,4-
20 methylenedioxyphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl-imino)-thiazolidin-
4-ol-hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 230 -
25 232°C (Zers.)



Beispiel 31

4- (4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-

5 2- (3,4-methylenedioxyphenyl-imino)-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 27 angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)
10 -3-methyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl-imino)-4-thia-
zolin-hydrobromid. Kristalle vom Schmp. 171-173°C.

15 Beispiel 32

2-(3,4-Äthylendioxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-

20 dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-

hydrobromid

a) erhält man analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfa-
25 moylacetophenon und 1-(3,4-Äthylendioxyphenyl)
-3-methylthioharnstoff. Farblose Kristalle,
Schmp. 265-267°C (Zers.).

oder

30 b) erhält man entsprechend der in Beispiel 1b) ange-
gebenen Vorschrift aus 2-(3,4-Äthylendioxyphenyl-
imino)-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-
methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid.
35 Schmp. 268°C (Zers.).

Beispiel 33

2-(3,4-Äthylendioxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-di-
methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin

5

erhält man analog der in Beispiel 2a) angegebenen
Vorschrift aus 2-(3,4-Äthylendioxyphenyl-imino)-4-
(chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazo-

10

lin-hydrobromid.
Farblose Kristalle, Schmp. 200-203°C.

15

Beispiel 34

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
(3,4,5-trimethoxyphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobro-
mid

20

25

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)
-3-methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl-imino)-thiazo-
lidin-4-ol-hydrobromid durch Kochen über 30 Min. in
Eisessig und Fällung mit Diisopropyläther.

30

Schmp. 246°C.

Beispiel 35:

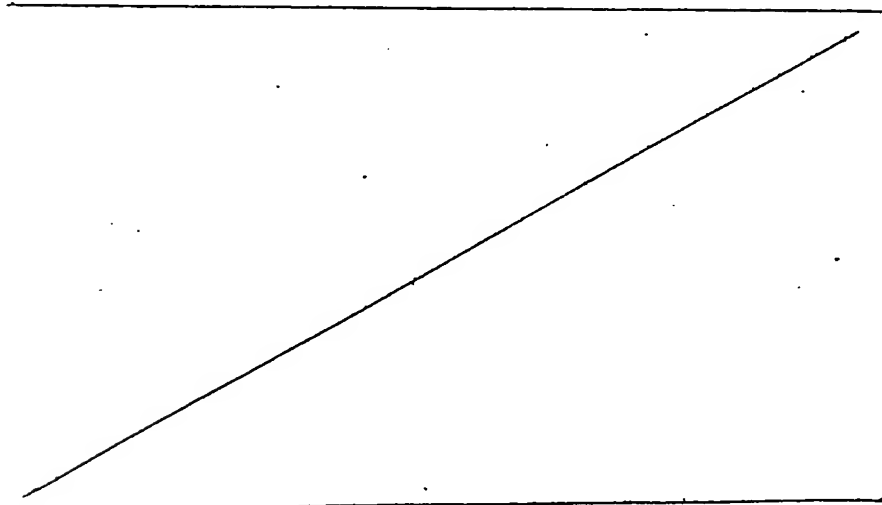
4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3,4,5-
5 trimethoxyphenyl-imino)-4-thiazolin

a) erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoyl-
10 phenyl)-3-methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl-imino)-
4-thiazolin-hydrobromid mit Triäthylamin in
Methanol

oder

15

b) durch Rühren in einem Gemisch aus 100 ml Essig-
ester/50 ml Toluol und 100 ml wäßriger Natrium-
bicarbonatlösung bei pH 8 bis 8,5. Man trennt
20 die organische Phase nach 4 Stunden ab, destilliert
das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab und behandelt
den Rückstand für die folgende Filtration der
Kristalle mit Diisopropyläther oder Wasser.
Schmp. 119 - 122°C.



Beispiel 36

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2,4-di-
5 chlor-5-methylphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-
hydrobromid

10 erhält man durch Umsetzung von 0,02 Mol. 2-Brom-4'-
chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon mit 0,02 Mol.
1-(2,4-Dichlor-5-methyl)-3-methylthioharnstoff in
140 ml Aceton. Man rührt über 16 Stunden bei Raum-
temperatur, erhitzt 6 Stunden am aufgesetzten Rück-
15 flußkühler zum Sieden und filtriert die abgeschieden-
en Kristalle nach Stehenlassen über Nacht bei Raum-
temperatur ab. Schmp. 242°C (Zers.).

20

Beispiel 37

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-
25 (2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

a) erhält man analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfa-
30 moylacetophenon und 3-Äthyl-1-(2-methylphenyl)-
thioharnstoff.

Farblose Kristalle, Schmp. 280-282°C (Zers.).

b) erhält man analog der in Beispiel 1b) angegebenen
Vorschrift aus 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-dimethylsul-
35 famoylphenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-thiazolidin
-4-ol-hydrobromid. Schmp. 281-282°C (Zers.).

Beispiel 38

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-
(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin

5

erhält man analog der in Beispiel 2a) angegebenen
Vorschrift aus 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfa-
moylphenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-
hydrobromid.

10

Farblose Kristalle, Schmp. 164-166°C.

15

Beispiel 39

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
3-propyl-4-thiazolin-hydrobromid

20

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)
-2-phenylimino-3-propylthiazolidin-4-ol-hydrobromid.

25

Farblose Kristalle, Schmp. 225°C (Zers.).

Beispiel 40

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-cyclopro-

5 pyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid

a) erhält man analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 1-Cyclopropyl-3-phenylthioharn-
stoff und 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
10 acetophenon durch Rühren über 48 Stunden bei
Raumtemperatur in 200 ml Äthanol und nachfolgendem
Kochen am aufgesetztem Rückflußkühler für 2 Stun-
den, Abdestillieren des Solvens und Filtration der
Kristalle nach Aufschlämmen in Diisopropyläther
15 oder Essigester.
Farblose Kristalle, Schmp. 260-262°C (Zers!).

b) erhält man analog Beispiel 1b) aus 4-(4-Chlor-3-
dimethylsulfamoylphenyl)-3-cyclopropyl-2-phenyl-
20 iminothiazolidin-4-ol-hydrobromid.
Farblose Kristalle, Schmp. 259-264°C (Zers.)

25 Beispiel 41

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-cyclopropyl-

30 2-phenylimino-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-cyclopropyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid.
35 Schmp. 156-159°C.

Beispiel 42

3-sek. Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-

5 2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
10 acetophenon und 3-sek. Butyl-1-phenylthioharnstoff
oder analog Beispiel 1b) aus 3-sek. Butyl-4-(4-chlor-
3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyliminothiazolidin-
4-ol-hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 250°C
(Zers.).

15

Beispiel 43

20

3-sek. Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-

2-phenylimino-4-thiazolin

25 erhält man analog der in Beispiel 2a) oder 35b)
angegebenen Vorschrift aus 3-sek. Butyl-4-(4-chlor-
3-dimethylsulfamoyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hy-
drobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 138°C.

Beispiel 44

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-n-hexyl-

5 2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man a) analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
10 acetophenon und 3-n-Hexyl-1-phenylthioharnstoff oder
b) analog der in Beispiel 1b) angegebenen Vorschrift
aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-n-hexyl-
2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobromid.
Farblose Kristalle, Schmp. 234°C (Zers.).

15

Beispiel 45

20 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-n-hexyl-

2-phenylimino-4-thiazolin

25 erhält man analog der in Beispiel 2a) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
3-n-hexyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid.
Schmp. 86°C.

Beispiel 46

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-

5 2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-
10. 3-cyclohexyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobro-
mid. Farblose Kristalle, Schmp. 236°C.

15 Beispiel 47

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-

20 2-phenylimino-4-thiazolin.

erhält man analog der in Beispiel 2a) oder 35b) an-
gegebenen Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dimethylsul-
famoylphenyl)-3-cyclohexyl-2-phenylimino-4-thiazolin-
25 hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 148°C.

Beispiel 483-n-Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

5

erhält man a) analog der in Beispiel 1a) angegebenen
Vorschrift aus 3-n-Butyl-1-phenylthioharnstoff und
2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon oder
b) aus 3-n-Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoyl-
phenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-
hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 238°C.

10

f

15

Beispiel 493-n-Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin

20

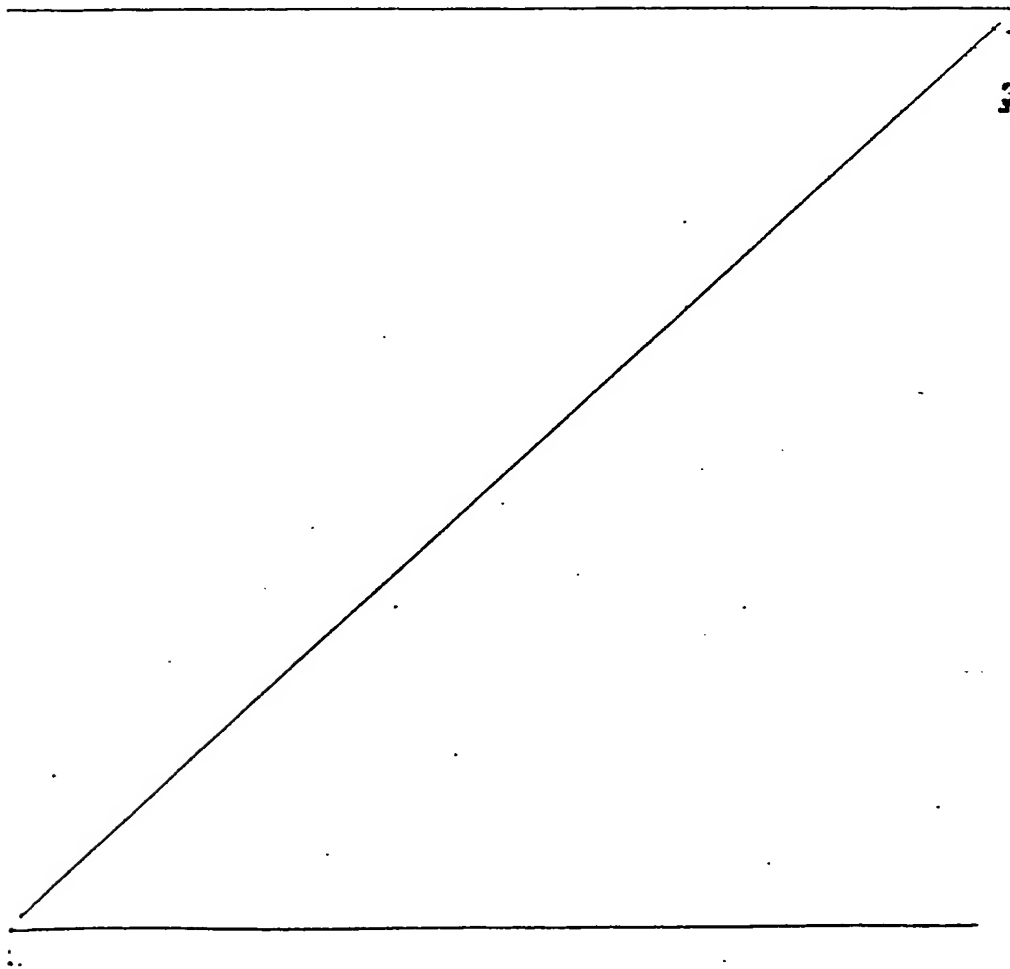
erhält man analog der in Beispiel 2a) angegebenen
Vorschrift aus 3-n-Butyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoyl-
phenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydro-
bromid.

Beispiel 50:

4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-

5 imino-4-thiazolin-hydrochlorid

erhält man durch Kochen einer Suspension von 0,02 Mol
4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
iminothiazolidin-4-ol für 2 Stunden in 120 ml Äthanol
10 nach dem Sauerstellen mit ätherischer HCl-Lösung.
Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rück-
stand unter Diisopropyläther kristallisiert.
Farblose Kristalle, Schmp. 222°C (aus Äthanol/Äther).



Beispiel 51:

4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl-
5 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man a) analog der in Beispiel 1 a) angegebenen
Vorschrift aus 3'-Diäthylsulfamoyl-2-brom-4'-chlor-
acetophenon und 1-(4-Chlorphenyl)-3-methylthioharnstoff
10 oder b) analog Beispiel 1 b) durch Kochen von 4-(3-
Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl-imino)-
3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid über 2 Stunden in
Eisessig und Filtration der Kristalle nach dem Abkühlen.
Schmp. 207°C (Zers.)

15

Beispiel 52:

20 4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin

25 erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem entsprechenden Hydrobromid
(Beispiel 51). Farblose Kristalle, Schmp. 198°C.

Beispiel 53:

4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-(2-
5 methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 51 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-
3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-
10 hydrobromid. Farblose Kristalle, Schmp. 258° (Zers.).

Beispiel 54:

15

4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-(2-
methylphenyl-imino)-4-thiazolin

20

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem entsprechenden Hydrobromid
(Beispiel 53). Farblose Kristalle, Schmp. 166°C.

25

Beispiel 55:

30

4-(3-N-Butyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-
2-phenylimino-4-thiazolin

35

erhält man analog der in Beispiel 2 b) angegebenen Vor-
schrift aus 4-(3-N-Butyl-N-methylsulfamoyl-4-chlor-
phenyl)-3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol. Farb-
lose Kristalle, Schmp. 98 - 100°C.

Beispiel 56:

5 4-(3-N-Butyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 3 c) angegebenen
Vorschrift aus dem Thiazolin von Beispiel 55.
Farbloser Feststoff, Schmp. 84 - 87°C (Zers.).

10

Beispiel 57:

15 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

20 erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2-methylphenyl)-thiazolidin-4-ol-hydro-
bromid durch 2 stündiges Kochen in Eisessig. Man engt
ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und filtriert
die Kristalle ab. Schmp. 218 - 220°C.

25

Beispiel 58:

30 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin

35 erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem entsprechendem Hydrobromid
(Beispiel 57) und Triäthylamin. Farblose Kristalle,
Schmp. 114 - 116°C.

Beispiel 59:

5 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 51 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-
methyl-2-(2,4-dimethylphenyl)-thiazolidin-4-ol-hydro-
10 bromid. Farblose Kristalle, Schmp. 239 - 241°C (Zers.).

Beispiel 60:

15 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin

20 erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem entsprechenden Hydrobromid (Beispiel 59).
Farblose Kristalle, Schmp. 139 - 141°C.

25

Beispiel 61:

30 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2(2,3-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-(2,3-dimethylphenyl-imino)-thiazolidin-4-
35 ol-hydrobromid durch Rückfluß in Eisessig, nachfolgendem
Eindampfen und Kristallisation des viskosen Rückstandes
unter Wasser. Farblose Kristalle aus Methanol-Äther,
Schmp. 210 - 212°C.

Beispiel 62:

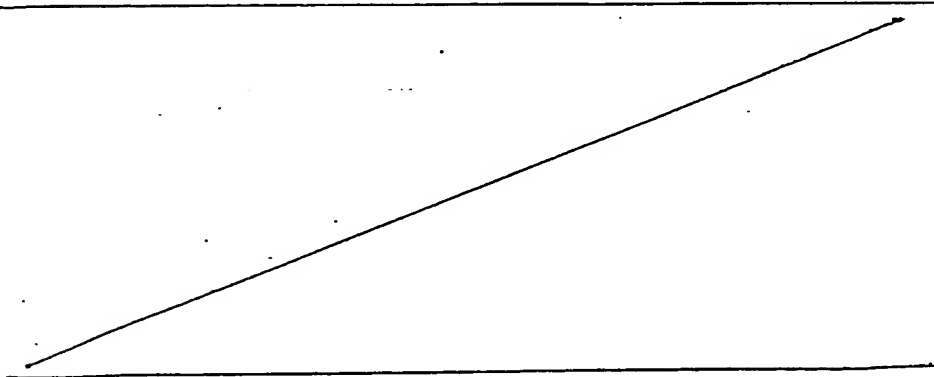
4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,3-
5 dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem Hydrobromid der Titelverbindung
(Beispiel 61). Farblose Kristalle, Schmp. 184 - 187°C.

Beispiel 63:

2-(5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-
dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydro-
bromid

erhält man analog der in Beispiel 1 b) angegebenen
Vorschrift aus 2-(5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl-imino)-
4-(4-chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methylthiazolidin-
4-ol-hydrobromid durch Kochen in Eisessig und Rührung
des Rückstandes unter Wasser nach Destillation des
Solvens. Amorpher glasiger Feststoff, Schmp. 130 -
150°C.



Beispiel 64:

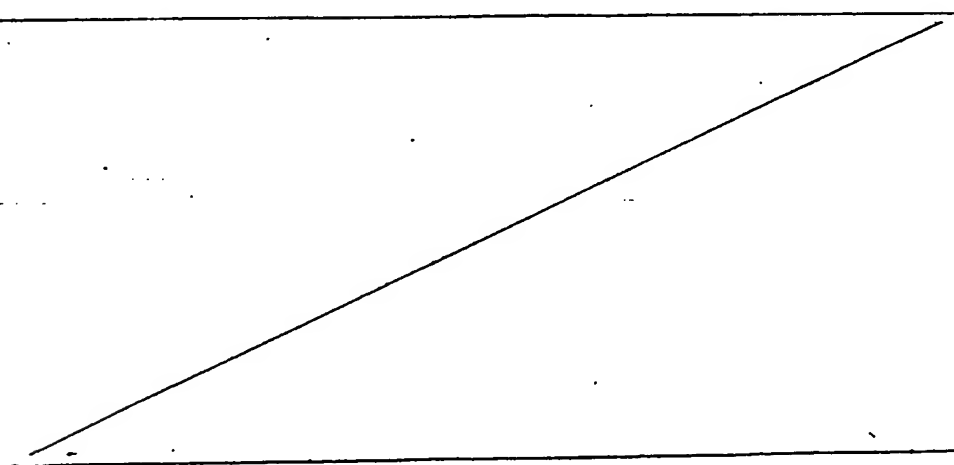
2-(5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-
5 dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 a) angegebenen
Vorschrift aus dem entsprechenden Hydrobromid. Farblose
10 Kristalle, Schmp. 173 - 175°C.

Beispiel 65:

15 4-(4-Chlor-3-N-morpholinosulfamoylphenyl)-3-methyl-2- $\frac{2}{3}$ -
phenylimino-4-thiazolin

20 erhält man analog der in Beispiel 2 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-(4-Chlor-3-N-morpholinosulfonylphenyl)-
3-methyl-2-phenylimino-thiazolidin-4-ol durch Kochen
in Eisessig und Ausfällung mit Diisopropyläther.
Schmp. 212 - 214°C.



Beispiel 66:

4-[4-Chlor-3-(1-methyl-4-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-

5 3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

erhält man analog der in Beispiel 2 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-[4-Chlor-3-(1-methyl-4-piperazinyl-
sulfonyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-
10 4-ol durch Kochen mit Eisessig und nachfolgendem Ab-
destillieren des Solvens. Der Rückstand wird mit Wasser
versetzt und mit 2 N NaOH auf pH 13 gestellt. Man filtriert
die Kristalle ab und kristallisiert aus Isopropanol um.
Schmp. 156 - 158°C.

15

Beispiel 67:

20 4-[4-Chlor-3-(3,5-dimethylmorpholino-N-sulfonyl)-phenyl]-
3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

25 erhält man analog der in Beispiel 2 b) angegebenen
Vorschrift aus 4-[4-Chlor-3-(3,5-dimethylmorpholino-
N-sulfonyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin.
Farblose Kristalle, Schmp. 190 - 192° (aus Äthanol).

Analog der in Beispiel 2 b) beschriebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Thiazolidin-4-ol-Derivaten IV die in den folgenden Beispielen aufgeführten Thiazoline der Formel I:

5

Beispiel 68:

10 4-(4-Chlor-3-cyclopropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 176°C.

Beispiel 69:

15 4-(4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Zers.p. 143°C.

20 Beispiel 70:

4-[4-Chlor-3-(4-methylbenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 164 - 169°C.

25

Beispiel 71:

4-(4-Chlor-3-n-propylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 157 - 160°C.

30

Beispiel 72:

35 4-[4-Chlor-3-(4-chlorbenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 246 - 247°C.

Beispiel 73:

5 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-
4-thiazolin, Schmp. 170 - 173°C.

10 Analog der in Beispiel 1 b) beschriebenen Vorschrift
erhält man aus den entsprechend substituierten Thia-
zolidin-4-ol-Derivaten IV die in den folgenden Beispielen
aufgeführten Thiazolin-Derivate der Formel I:

Beispiel 74:

15 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3,5-dimethyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid, Zers.p. 219°C.

Beispiel 75:

20 4-(4-Brom-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 273°C.

Beispiel 76:

25 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl-
30 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 294°C
(unter Zers.)

Beispiel 77:

35 2-(3,4-Äthylendioxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 283°C
(unter Zers.)

Beispiel 78:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(3,4-methylenedioxy-
phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 275°C (unter Zers.)

Beispiel 79:

10 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 277 -
280°C (unter Zers.)

15 Beispiel 80:

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 241°C (Zers.)

20

Beispiel 81:

25 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-isopropylphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 276 -
278°C (Zers.)

Beispiel 82:

30

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,3-dimethyl-
phenyl-imino)-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 240°C
(Zers.)

Beispiel 83:

5 2-(2-Chlorphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 245 - 247°C.

Beispiel 84:

10 2-(4-Chlor-2-methoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 234 -
237°C (Zers.)

Beispiel 85:

15 2-(5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-
sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 278 - 279°C (Zers.)
20

Beispiel 86:

25 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-dimethyl-
aminophenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 258 -
260 (Zers.)

Beispiel 87:

30 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethyl-
phenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 255 -
258°C (Zers.)

Beispiel 88:

2-(2-Äthoxy-5-methylphenylimino)-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 227 -
5 230°C.

Beispiel 89:

10 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-methoxy-4,5-dimethyl-
phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 257 - 260°C.

15 Beispiel 90:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-trifluor-
methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 217°C
20 (Zers.)

Beispiel 91:

25 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-fluorphenyl-imino)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

Beispiel 92:

30 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methylphenyl-
imino)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 268°C (Zers.)

35 Beispiel 93:

2-(4-Äthoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 263°C (Zers.)

Analog der in Beispiel 3 b) und 50 angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Thiazolidin-4-ol-Derivaten der allgemeinen Formel IV die in den folgenden Beispielen aufgeführten Thiazolin-
5 Derivate der Formel I:

Beispiel 94:

10 4-(3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 237°C.

Beispiel 95:

15 4-(3-Benzylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers.p. 152°C.

20 Beispiel 96:

4-(3-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-
2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers.p. 165°C
25 (aus Äthanol)

Beispiel 97:

30 4-[4-Chlor-3-(2,4-dimethoxybenzylsulfamoyl)-phenyl]-
3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid,
Zers.p. 158°C.

35 Beispiel 98:

4-[3-(2-Chlorbenzylsulfamoyl)-4-chlorphenyl]-3-methyl-
2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 264°C.

Beispiel 99:

5 4-(4-Chlor-3-cyclopentylsulfamoyl-phenyl)-3-methyl-2-phenyl-imino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 257°C (Zers.)

Beispiel 100:

10 4-(3-Äthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-imino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 240 - 241°C (Zers.)

Beispiel 101:

15 4-[4-Chlor-3-(4-methoxybenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers.p. 133 - 137°C.

20

Beispiel 102:

25 4-[4-Chlor-3-(3,5-dimethyl-1-piperidylsulfonyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 198°C.

Beispiel 103:

30

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 278°C (Zers.)

Beispiel 104:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-methylphenyl-
5 imino)-4-thiazolin-hydrobromid

0,02 Mol (9,8 g) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-
2-(4-methylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-hydrobromid
10 werden in 120 ml Äthanol für 2 Stunden unter Rückfluß
gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man
mit 200 ml Diisopropyläther und filtriert die Kristalle
ab. Schmp. 265°C (Zers.)

15 Analog der in Beispiel 104 angegebenen Vorschrift erhält
man aus den entsprechend substituierten Thiazolidin-4-
ol-Derivaten der allgemeinen Formel IV die in den
folgenden Beispielen aufgeführten Thiazolin-Derivate
der Formel I:

20

Beispiel 105:

25 2-(2-Äthylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers.p. 176°C.

Beispiel 106:

30

2-(2-Äthylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Zers.p. 178°C.

Beispiel 107:

- 4-(4-Chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,3-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 270 (unter Zers.).

Beispiel 108:

- 10 4-[4-Chlor-3-(1-piperidinylsulfonyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 187 - 191°C

15 Beispiel 109:

- 4-[4-Chlor-3-(1-pyrrolidinylsulfonyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 162°C
20 (Zers.)

Beispiel 110:

- 25 4-[4-Chlor-3-(1-n-dodecylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 128°C (Zers.)

30 Beispiel 111:

- 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-3-propyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 198°C (Zers.).

Beispiel 112:

5 3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 248 - 252°C (Zers.)

Beispiel 113:

10 3-sek. Butyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 265 - 268°C (Zers.)

Beispiel 114:

15 4-[4-Chlor-3-(1-n-hexylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 177 - 182°C (Zers.)

20

Beispiel 115:

25 2-(4-Diäthylaminophenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers. ab 180°C.

30 Aus den Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I lassen sich durch Einwirkung einer Base analog der in den Beispielen 2 a, 27 und 35 b) angegebenen Vorschriften die in den folgenden Beispielen aufgeführten basischen Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel 116:

5 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3,5-dimethyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin, Zers. ab 117°C

Beispiel 117:

10 4-(4-Brom-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-
3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 197°C (aus Alkohol)

Beispiel 118:

15 2-(2-Äthylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-
3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 161 - 163°C

20 Beispiel 119:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-methyl-
phenyl-imino)-4-thiazolin, Schmp. 267°C

25

Beispiel 120:

30 4-[4-Chlor-3-(1-piperidylsulfonyl)-phenyl]-3-methyl-
2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 189 - 195°C

Beispiel 121:

35 4-[4-Chlor-3-(1-pyrrolidinylsulfonyl)-phenyl]-3-
methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 191 - 194°C

Beispiel 122:

5 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-3-propyl-
4-thiazolin, Schmp. 165 - 170°C

Beispiel 123:

10 3-sek. Butyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin, Schmp. 80°C

Beispiel 124:

15 4-[3-(1-Butylsulfamoyl)-4-chlorphenyl]-3-methyl-2-
phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 130 - 135°C

20 Beispiel 125:

4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin, Schmp. 173 - 175°C

25

Beispiel 126:

30 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3,4,5-tri-
methoxy-phenyl-imino)-4-thiazolin, Schmp. 187 - 189°C

Beispiel 127:

35 2-(3,4-Athylenedioxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 247 - 249°C

Beispiel 128:

5 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(3,4-methylenedioxy-
phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 187 -
189°C

Beispiel 129:

10 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 210 - 214°C

Beispiel 130:

15 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-fluorphenylimino)-
3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 234 - 236°C

Beispiel 131:

20 2-(4-Äthoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(4-chlor-3-sulfamoyl-
phenyl)-4-thiazolin, Schmp. 233°C

Beispiel 132:

30 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-methylphenyl-
imino)-4-thiazolin, Schmp. 193 - 194° (aus Methanol)

Beispiel 133:

35 2-(5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-
sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 204 -
206°C

Beispiel 134:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-dimethyl-aminophenyl-imino)-4-thiazolin, Schmp. 134 - 140°C

5

Beispiel 135:

10 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin, Schmp. 270 - 275°C

Beispiel 136:

15 2-(2-Äthoxy-5-methylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 194 - 197°C

Beispiel 137:

20

4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
iminothiazolidin-4-ol-hydrobromid

25 Zu einer Lösung aus 6,64 g (0,02 Mol) 2-Brom-4'-chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon in 40 ml Aceton gibt man unter Rührung eine Lösung aus 3-Methyl-1-phenylthioharnstoff, wobei es nach mäßiger Eigenerwärmung zur Abscheidung der kristallinen Titelverbindung kommt.

30 Man rührt 4 weitere Stunden bei Raumtemperatur, kühlt sodann das Reaktionsgemisch auf 0°C und filtriert die farblosen Kristalle ab.

1. Zers.p. 220°C unter Wiedererstarren

2. Schmp. 264 - 265°C unter Zersetzung

Analog der in Beispiel 137 angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Verbindungen der Formel II mit Z = Halogen und den Thioharnstoffen der Formel III beispielsweise die folgenden Verbindungen
5 der Formel XII mit Z = Halogen

10 a) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid,

15 b) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-hydrobromid,
Schmp. 236 - 238°C (Zers.)

20 c) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid,

25 d) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

30 e) 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(2-methylphenylimino)-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

35 f) 2-(2,4-Diäthylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid,

g) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-chlorphenylimino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid,

h) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-fluorphenylimino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydrobromid,

Beispiel 138:

4-(4-Chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-

5 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid

10,6 g (0,02 Mol) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-3-methylthiazolidin-4-ol-hydro-
bromid werden in eine Mischung aus 10 ml 40%igem
10 wäßrigen Methylamin und 150 ml Methanol eingetragen und
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert
das Solvens ab, nimmt den Rückstand in 100 ml Äthanol
auf, stellt mit methanolischer oder äthanolischer
15 Chlorwasserstofflösung sauer und erhitzt 2 Stunden zum
Sieden. Man destilliert das Lösungsmittel ab, bringt
den Rückstand unter Äther, Essigester oder Diisopropyläther,
zur Kristallisation und filtriert die Kristalle ab.
Schmp. 257°C (Zers.) (aus Isopropanol).

20

Analog der in Beispiel 138 angegebenen Vorschrift erhält
man aus den entsprechend substituierten Verbindungen
der Formel XII mit Z = Halogen nach Umsetzung mit einem
entsprechend substituierten Amin HNR^6R^7 oder Ammoniak
25 beispielsweise die nachfolgend beschriebenen Verbindungen
der Formel I:

30 Beispiel 139:

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-methoxy-
phenyl-imino)-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 267°C
(Zers.).

Beispiel 140:

5 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-
4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 242°C (Zers.) (aus
Methanol)

Beispiel 141:

10 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
phenyl-imino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 228 -
231°C (Zers.)

15 Beispiel 142:

20 4-(3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, ab 102°C (Zers.)

Beispiel 143:

25 4-(4-Chlor-3-(1-hexylsulfamoyl)-phenyl)-2-(4-methoxy-
phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, ab
98°C (Zers.)

Beispiel 144:

30 4-(3-Benzylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Zers. ab
135°C

Analog der in Beispiel 3 c angegebenen Vorschrift erhält man durch Einwirkung von Protonensäuren der Formel HA auf die basischen Verbindungen der Formel I die weiteren in den folgenden Beispielen beschriebenen Säureadditionssalze der Formel I:

Beispiel 146:

10 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-trifluor-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 222°C

15 Beispiel 147:

4-(4-Chlor-3-n-propylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 239°C

20

Beispiel 148:

25 4-[4-Chlor-3-(4-methylbenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 92 - 100°C

Beispiel 149:

30 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 276°C

Beispiel 150:

35

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-amidosulfonat, Schmp. 296 - 298°C

Beispiel 151:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
5 dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid

3,41 g (0,01 Mol) 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoyl-
acetophenon werden in eine Lösung von 1,83 g (0,01 Mol)
3-Methyl-1-(2,4-dimethylphenyl)-thioharnstoff in 60 ml
10 Eisessig gegeben und 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt.
Sodann kocht man 20 Min. am Rückflußkühler, läßt abkühlen,
versetzt das Reaktionsgemisch mit 60 ml Essigester oder
Diisopropyläther und filtriert die Kristalle ab.
Schmp. 260 - 264°C (Zers.)

15

Beispiel 152:

4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
20 imino-4-thiazolin-hydrobromid

2,5 g (50 mMol) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-
methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobromid werden
25 in einem auf 220°C vorgeheiztem Mantel im Vakuum
(0,1 Torr) über Phosphorpentoxid rasch erhitzt. Die
Substanz schmilzt unter Aufschäumen infolge Wasser-
abspaltung und erstarrt alsbald nach dem Ende der
Reaktion unter Rekristallisation. Schwach grün ge-
30 färbte Kristalle, Schmp. 264°C.

Analog der in Beispiel 152 angegebenen Vorschrift erhält
man aus den entsprechend substituierten Thiazolidin-4-ol-
35 Derivaten der allgemeinen Formel XII beispielsweise die
folgenden Thiazolin-Derivate der Formel XI

- a) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid
- 5 b) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-(2-
methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid
Schmp. 250°C (Zers.)
- 10 c) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid
- 15 d) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid
- e) 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(2-
methylphenylimino)-4-thiazolin-hydrobromid
20
- f) 2-(2,4-Diäthylphenyl-imino)-4-(4-chlor-3-chlorsulfonyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid
- 25 g) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-chlorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid
- 30 h) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-(4-fluorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid

Beispiel 153:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-

5 imino-4-thiazolin

Zu einer Mischung aus 5 ml (ca. 0,05 Mol) 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung und 50 ml Methanol (oder Äthanol) gibt man portionsweise unter Außenkühlung und Rührung 4,8 g
 10 (0,01 Mol) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid so zu, daß die Temperatur möglichst 35°C nicht überschreitet. Man rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab und bringt den Rück-
 15 stand unter 50 ml Wasser und bei magnetischer Rührung zur Kristallisation. Farblose Kristalle, Schmp. 178 - 181°C.

20 Analog der in Beispiel 153 angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Verbindungen der Formel XI mit einem entsprechend substituierten Amin der Formel HNR^6R^7 bzw. Ammoniak beispielsweise die folgenden Thiazolinderivate der Formel I:

25

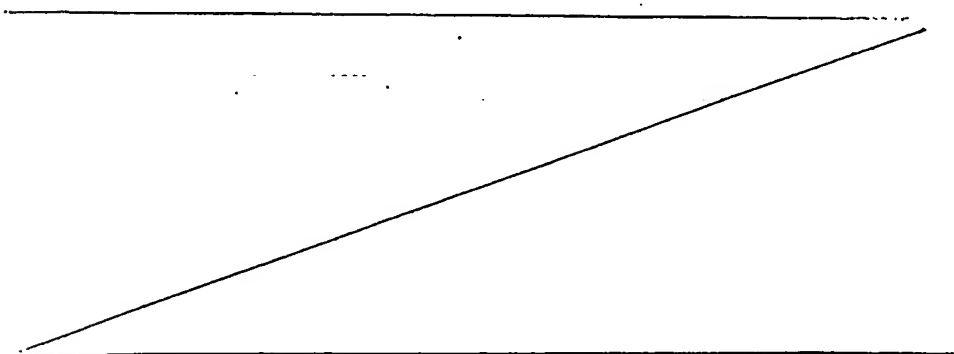
a) 4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

30

b) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

35 c) 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin

- d) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin
- 5 e) 4-(3-Diäthylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin
- 10 f) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-chlorphenyl-imino)-4-thiazolin
- 15 g) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl-imino)-4-thiazolin
- 20 h) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin
- i) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin
- 25 j) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-fluorphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin



Beispiel 154:

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-

5 phenylimino-4-thiazolin

0,01 Mol 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin oder dessen Hydrochlorid werden
10 in einem Gemisch von 110 ml Toluol und 50 ml Wasser
suspendiert und die wäßrige Phase mit 2 N NaOH auf
pH 13 - 14 gestellt. Nach Zugabe katalytischer Mengen
Benzyl-triäthyl-ammoniumchlorid als Phasentransfer-
15 katalysator und 0,024 Mol Dimethylsulfat erhitzt man
das Reaktionsgemisch unter Rührung und Beibehaltung
des pH-Wertes auf 80 bis 90°C und fügt in Abständen
von etwa 2 Stunden solange jeweils etwa 1 g-Portionen
20 Dimethylsulfat zu, bis sich im Dünnschichtchromatogramm
an Kieselgel (Toluol-Essigester, 1 : 1) die vollständige
Umsetzung zeigt. Die organische Phase wird zur Zer-
störung evt. vorhandener Dimethylsulfatmengen mit
wässriger Ammoniaklösung 4 Stunden bei 40° gerührt,
über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 179 - 180°C
25 (aus Eisessig).

Beispiel 155:

30 A) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
iminothiazolidin-4-ol-hydrobromid

35 Zu einer Lösung aus 1,66 g (0,01 Mol) 3-Methyl-
1-phenylthioharnstoff in 100 ml Aceton gibt man
unter magnetischer Rührung eine Lösung von 3,13 g
(0,01 Mol) 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon
in 50 ml Aceto: wobei die Reaktionstemperatur 30°C

nicht übersteigen soll. Nach 5 stündigem Rühren bei Raumtemperatur filtriert man die Kristalle ab. Schmp. 164°C (Zers.).

5

B) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
iminothiazolidin-4-ol

10 a) 4,8 g (0,01 Mol) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-
methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobromid
werden in 70 ml Methanol auf 0°C gekühlt und
nach Zugabe von 3 ml Triäthylamin 30 Min. bis
15 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert
das Methanol unter milden Bedingungen im Vakuum
ab, wobei die Badtemperatur unter 40°C gehalten
wird, rührt den Rückstand 30 Min. in Wasser und
filtriert die Kristalle ab. Schmp. 125 - 129°C (Zers.).

20

b) 5 g (0,01 Mol) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-
3-methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol-hydrobromid
werden in eine Mischung aus 50 ml Methanol und
5 ml 20%iges wäßriges Ammoniak eingetragen und
25 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert
das Lösungsmittel unter milden Bedingungen im Vakuum
ab, wobei die Badtemperatur unter 40°C gehalten wird,
rührt den Rückstand 30 Min. in Wasser und filtriert
die Kristalle ab. Schmp. 126 - 129°C (Zers.)

30

C) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-
thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

35

4 g (0,01 Mol) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-
methyl-2-phenyliminothiazolidin-4-ol werden in
150 ml Aceton, Essigester oder Äther mit ätherischer

Chlorwasserstofflösung sauer gestellt und die
Kristalle nach 1 bis 3 stündigem Rühren bei
Raumtemperatur abfiltriert. Schmp. 179°C (Zers.)

5

Analog Beispiel 155 werden die in der folgenden
Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen der Formel IV
erhalten.

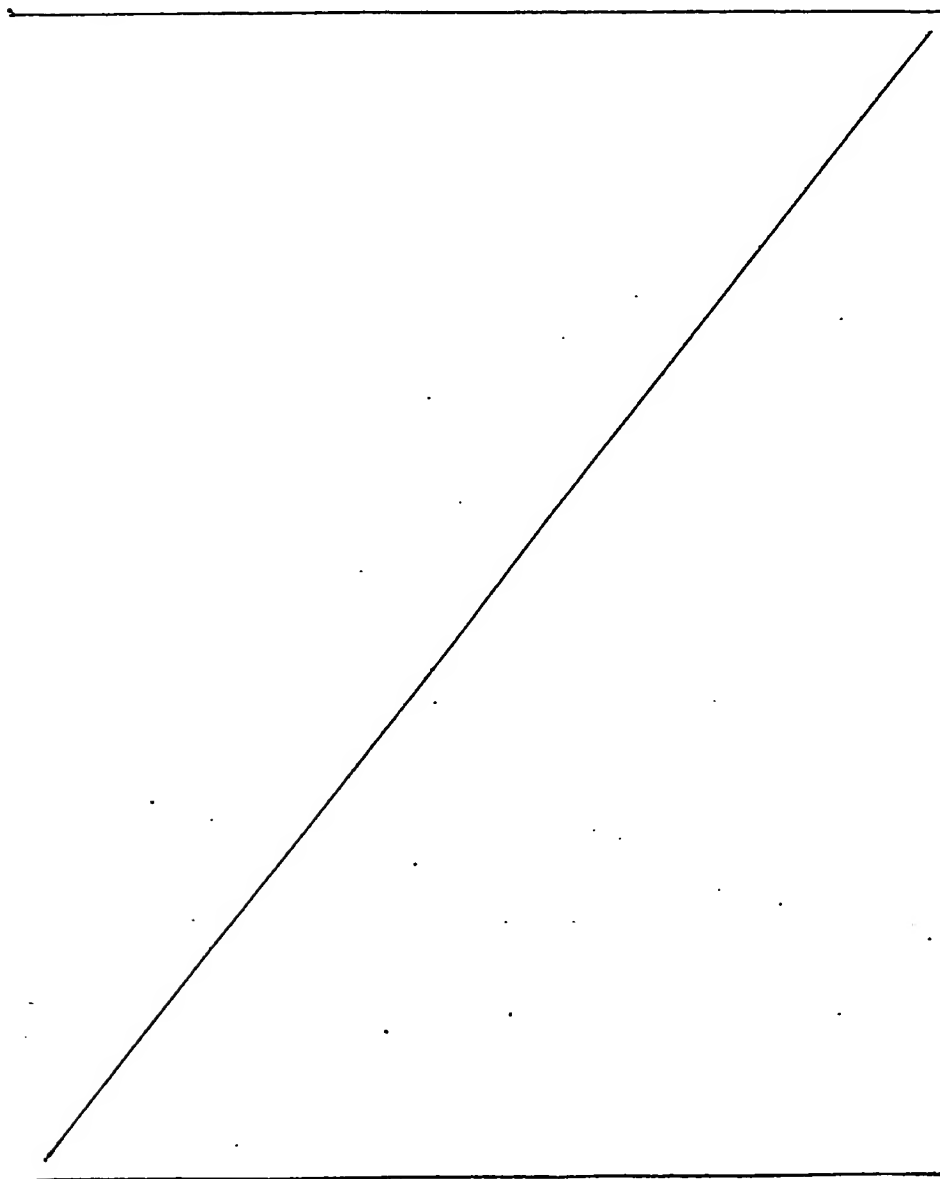


Tabelle 4

(Zeichenerklärung: Me = Methyl, Et = Äthyl, Prop = Propyl, But = Butyl, Pent = Pentyl, Hex = Hexyl, Bz = Benzyl, i = Iso, sek. = sekundär, c = Cyclo. Der Substituent Y befindet sich in 4-Stellung am Phenylrest, wobei der Thiazolring in 1- und der Sulfamoylrest in 3-Position festgelegt sind)

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
156	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	Cl	HBr	257
157	Me	2-Me	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
158	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	247
159	Me	2-Et	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	276
160	But	2-Me	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	239
161	Me	2-OMe	4-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242
162	Me	H	H	H	H	$-(CH_2)_2-O$		Cl	—	130
						$-(CH_2)_2$				
163	Me	2-Me	3-Cl	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
164	Me	4-NEt ₂	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
165	Me	H	H	H	H	$-(CH_2)_2-N-Me$		Cl	—	148
						$-(CH_2)_2$				

- 93 - 0023964

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
166	Me	H	H	H	H	H	c-Prop	Cl	-	107
167	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	-	178
168	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HCl	
169	Me	H	H	H	H	-CH ₂ -CH-Me O -CH ₂ -CH-Me		Cl	-	125
170	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	-	113
171	Me	3-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	178
172	Me	2-Me	3-Me	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	211
173	Me	H	H	H	H	H	Et	Cl	-	140
174	Me	H	H	H	H	H	4-Cl-Bz	Cl	-	77
175	Me	H	H	H	H	H	4-Me-Bz	Cl	-	85
176	Me	2-MeO	4-MeO	5-Cl	H	H	H	Cl	HBr	262
177	Me	2-Me	4-MeO	5-Cl	H	Prop	Prop	Cl	HBr	208
178	Me	H	H	H	H	H	4-MeO-Bz	Cl	-	68
179	Me	H	H	H	H	Me	But	Cl	-	119
180	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	-	146

0023964

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
181	Me	3-NMe ₂	H	H	H	H	H	Cl	HBr	169
182	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	249
183	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	233
184	Me	2-Me	3-Me	H	H	Me	Me	Cl	HBr	245
185	Me	2-Cl	H	H	H	Et	Et	Cl	HBr	206
186	Me	2-Me	H	H	H	Et	Et	Cl	HBr	248
187	Me	2-Me	H	H	H	Me	But	Cl	HBr	— (amorph, i)
188	Me	2-Me	4-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	220
189	Me	2-Me	4-Me	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	236
190	Me	2-EtO	5-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	169
191	Me	2-MeO	4-Me	5-Me	H	H	H	Cl	HBr	255
192	Me	2-Me	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	216
193	Me	H	H	H	H	H	Prop	Cl	—	90
194	Me	H	H	H	H	H	3-Me-Pent	Cl	—	152
195	Me	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-Me} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \diagdown \\ \text{-CH}_2\text{-CH-Me} \end{array}$	—	Cl	—	amorph

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C)
196	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	HCl	180
197	Me	H	H	H	H	Et	Et	Cl	-	145
198	sek. But	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	203
199	Hex	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	231
200	o-Prop	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	264
201	c-Hex	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	233
202	Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	Me	Me	Cl	HBr	242
203	Prop	H	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	125
204	Me	4-CF ₃	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	223
205	Me	2-Cl	4-Cl	5-Me	H	Me	Me	Cl	HBr	242
206	Me	3,4-O-CH ₂ -O		H	H	Me	Me	Cl	HBr	234
207	Me	3,4-O-(CH ₂) ₂ -O		H	H	Me	Me	Cl	HBr	261
208	Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	H	H	H	Cl	HBr	240
209	Me	3,4-O-CH ₂ -O		H	H	H	H	Cl	HBr	283

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
210	Me	3,4-O-(CH ₂) ₂ -O-		H	H	H	H	Cl	HBr	275
211	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	HBr	234
212	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	—	174
213	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	HCl	208
214	Me	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HCl	184
215	Me	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	256
216	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	176
217	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	232
218	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	HCl	189
219	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	HCl	170
220	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	—	124
221	Me	2-Et	H	H	H	H	H	Cl	HBr	177
222	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	162
223	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	179
224	Me	2-Me	4-MeO	H	H	H ^{4a}	H	Cl	HCl	191

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
225	Et	4-Me	H	H	H	H	H	Cl	HBr	212
226	Me	H	H	H	H	Me	Me	Cl	IuBr	250
227	Me	H	H	H	H	Me	Me	Cl	-	138
228	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HBr	247
229	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	201
230	Me	H	H	H	H	Prop	Prop	Cl	-	117
231	Me	2-Cl	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	227
232	Me	2-Cl	H	H	H	Prop	Prop	Cl	-	126
233	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HBr	168
234	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	Cl	-	228
235	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	HBr	172
236	Me	4-NEt ₂	H	H	H	H	H	Cl	-	179
237	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	-	100
238	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -		Cl	-	110
239	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -		Cl	-	110
240	Me	H	H	H	H	H ₄	Dodecyl	Cl	-	(öl)

- 0023964

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) *1)
241	Me	H	H	H	H	But	H	Cl	-	120
242	Me	H	H	H	H	H	Hex	Cl	-	(bl)
243	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	HBr	189
244	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	H	Cl	-	110
245	Me	2-Me	3-Me	H	H	H	Me	Cl	HBr	237
246	Me	2-Me	H	H	H	H	sek. But	Cl	HBr	252
247	Me	3-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HCl	205
248	Me	4-1-Prop	H	H	H	H	H	Cl	HCl	270
249	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	Cl	HCl	186
250	Me	2-MeO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	247
251	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HCl	174
252	Me	2-MeO	Cl	H	H	H	H	Cl	HCl	209
253	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Br	HBr	215
254	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	Br	-	94
255	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	249
256	Et	H	H	H	H	H	H	Cl	-	155

- 0023964

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. ^{*1)} (°C)
257	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	HCl	179
258	Me	H	H	H	H	H	H	Cl	—	126
259	Me	H	H	H	H	H	H	Br	HBr	162
260	Me	H	H	H	Me	H	H	Cl	HBr	145
261	Me	H	H	H	Et	H	H	Cl	HBr	144
262	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	—	94
263	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	—	108
264	Me	H	H	H	H	H	c-Hex	Cl	HCl	
265	Me	H	H	H	H	H	Allyl	Cl	—	87
266	Me	H	H	H	H	Me	c-Hex	Cl	—	143
267	Me	H	H	H	H	H	Bz	Cl	—	73
268	Me	H	H	H	H	Me	Bz	Cl	—	69
269	Me	H	H	H	H	H	2,4-(MeO) ₂ -Bz	Cl	—	74
270	Me	H	H	H	H	H	2-Cl-Bz	Cl	—	77
271	Me	4-MeO	H	H	H	H	H	Br	HBr	177

0023964

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. (°C) ^{*1)}
272	Me	4-MeO	H	H	H	Prop	Prop	Cl	HBr	206
273	Prop	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	149
274	Allyl	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	242
275	sek. But	H	H	H	H	H	H	Cl	HBr	260
276	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	214
277	Me	H	H	H	H	H	c-Pent	Cl	HCl	164
278	Me	4-EtO	H	H	H	H	H	Cl	HBr	176
279	Me	4-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	269
280	Me	2-Me	H	6-Me	H	Me	Me	Cl	HBr	244
281	Me	2-Br	H	H	H	Me	Me	Cl	HBr	242

* 1) Die meisten der aufgeführten Verbindungen schmelzen unter Zersetzung .

Beispiel 2824-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

5

a) 3-Methyl-4-oxo-2-phenyliminothiazolidin-hydrobromid

10

10 g Bromessigsäureäthylester und 9,95 g 1-Methyl-3-phenylthioharnstoff werden in 150 ml Aceton 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert die Kristalle ab und wäscht mit Aceton nach. Schmp. 212 - 215°C.

15

b) 3-Methyl-4-oxo-2-phenyliminothiazolidin

20

4 g 3-Methyl-4-oxo-2-phenyliminothiazolidin-hydrobromid werden in 100 ml Äthanol suspendiert und mit 8,4 g Triäthylamin versetzt. Die erhaltene Lösung rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert das Äthanol ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mehrmals mit Essigester und destilliert nach Trocknung der organischen Phasen über Natriumsulfat das Lösungsmittel ab. Gelbes viskoses Öl.

25

c) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

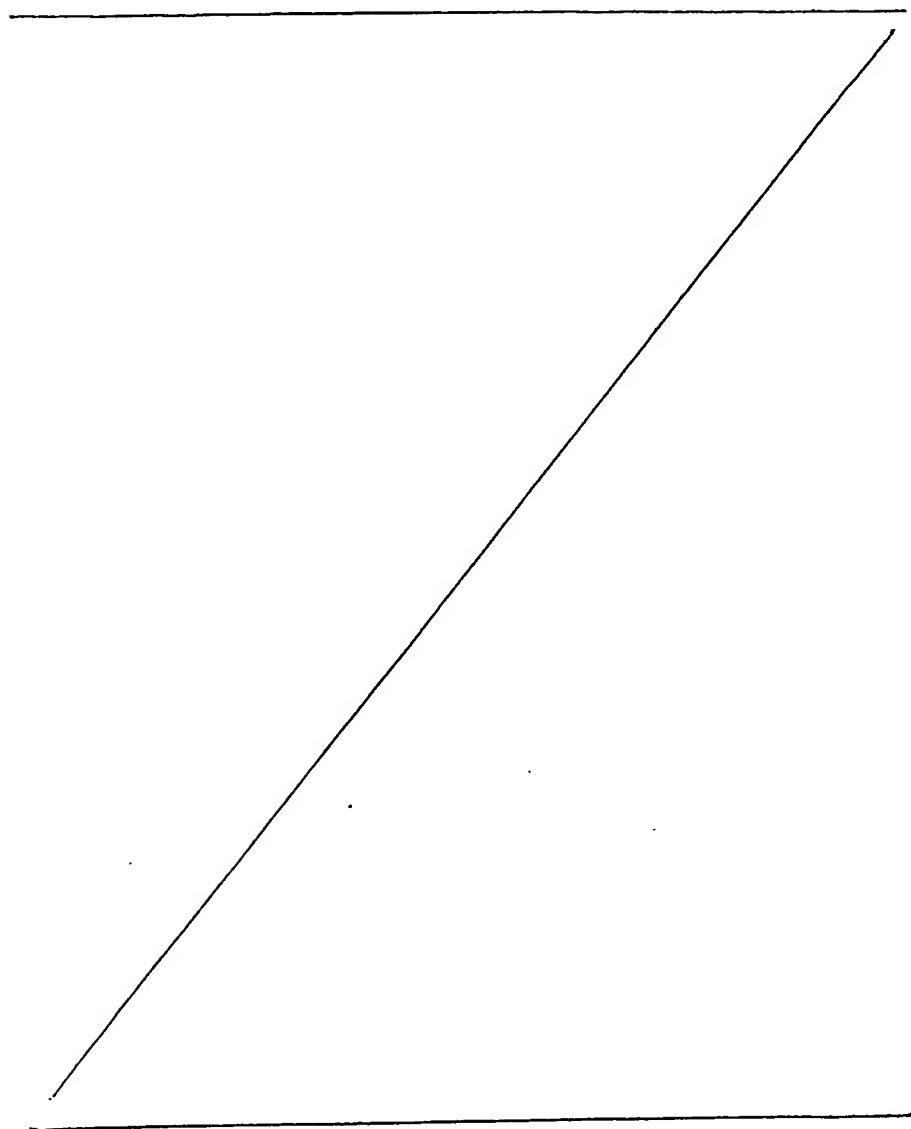
30

Zu einer bei -78°C unter Argon gerührten Lösung von 3 g 5-Brom-2-chlorbenzol-dimethylsulfonamid in 40 ml absol. Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 10 min 20 mmol tert.-Butyllithium in Pentan. Die Lösung wurde über ca. 60 min bei -78°C gehalten, sodann mit 2 g 3-Methyl-4-oxo-2-phenyliminothiazolin versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

35

Man gießt in 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über

Magnesiumsulfat. Nach Filtration des Trockenmittels versetzt man mit 60 ml Eisessig, erhitzt 2 Stunden zum Sieden, destilliert das Lösungsmittel ab und chromatographiert nach Lösen des Rückstandes in 5 ml
5 Chloroform auf der Säule an Kieselgel mit einem 1:1 Gemisch aus Essigester/Toluol. Kristalle, Schmp. 177 - 179°C.



Beispiel 2834-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

5

a) N-Methyl-N'-phenylcarbodiimid

Eine Suspension aus 2,05 g N-Methyl-N'-phenyl-chlorformamidin-hydrochlorid in 8 ml Chloroform
10 wird bei 10 - 12°C zu 6 g 20 %iger Natronlauge gegeben.
Man rührt das Gemisch 10 Min., trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Chloroform und trocknet die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 . Nach der Filtration des Trockenmittels
15 setzt man die Lösung ohne Isolierung des Carbodiimides weiter um.

b) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

20

Die unter a) dargestellte Lösung gibt man zu einer unter Sauerstoffausschluß gerührten Lösung aus 2,8 g 4'-Chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon-2-thiol in 55 ml Chloroform, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur
25 und kocht 4 weitere Stunden am Rückflußkühler. Nach Abdestillieren des Chloroforms kocht man den Rückstand 30 Min. in 25 ml Eisessig, destilliert das Solvenz ab und unterwirft den Rückstand - wie in Beispiel 282 c) beschrieben - der Säulenchromatographie an Kieselgel
30 mit Essigester/Toluol = 1:1 als Elutionsmittel.
Blassgelbe Kristalle, Schmp. 177 - 180°C.

Beispiel 284:4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

5

a) N-Methyl-N'-phenyl-chlorformamidin-hydrochlorid

10 Nachdem 6,3 g Phosgen in 40 ml absol. Tetrahydro-
furan bei Raumtemperatur eingeleitet wurden, versetzt
man unter Rührung mit 8 g 1-Methyl-3-phenylthiohar-
stoff, wobei sich die Suspension augenblicklich nach
gelb verfärbt. Nach Zugabe von 0,5 ml Dimethylform-
amid rührt man 20 Stunden bei Raumtemperatur, leitet
15 sodann zur Vertreibung des Phosgens für etwa 30 Min.
Stickstoff durch das Reaktionsgemisch, filtriert die
Kristalle ab und wäscht mit Tetrahydrofuran nach.
Kristalle, Schmp. 169°C (Zers.).

20 b) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
phenylimino-4-thiazolin

25 Zu einer Mischung aus 3 g 4'-Chlor-3'-dimethylsulf-
amoylacetophenon-2-thiol und 2,1 g N-Methyl-N'-phenyl-
chlorformamidin-hydrochlorid in 50 ml Isopropanol
tropft man im Verlauf von 30 Min. unter Feuchtigkeits-
ausschluß und Außenkühlung eine Lösung von 2 g Tri-
äthylamin in 10 ml Isopropanol, wobei die Reaktionstem-
peratur zwischen 10 und 15°C gehalten wird.

30 Nach Zugabe von 50 ml Chloroform rührt man über Nacht
bei Raumtemperatur und kocht nach Zugabe von 20 ml
Eisessig 1 Stunde am Rückflußkühler. Man destilliert
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, nimmt
den Rückstand in 10 ml Chloroform auf, wäscht die
35 organische Phase mit Wasser und unterwirft diese nach
dem Trocknen über $MgSO_4$ der Säulenchromatographie
(Kieselgel, Elutionsmittel: Essigester/Toluol, 1:1).

Farblose Kristalle,
Schmp. 178 - 180°C (aus Äthanol/Essigester).



Beispiel 2854-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolidin

5

a) 2-Brom-1-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-äthanol

10

15

20

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 3,1 g 2-Brom 4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 1 ml wäßriger Methylorangelösung in 20 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Rührung 0,94 g Natriumcyanborhydrid und stellt sodann rasch durch Zutropfen einer 1:1-Mischung aus Eisessig und 2 N HCl auf den pH 3-4. (Rotfärbung des Indikators), der nachfolgend durch gelegentliches Zutropfen der Säuremischung gehalten wird. Nach ca. 11/2 Stunden ist im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel-Festigplatten Merck, Essigester als Laufmittel) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man gießt in 300 ml Wasser, sättigt mit Kochsalz und extrahiert mehrfach mit Essigester. Nachdem die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wurden, engt man am Rota ein. Farblose Kristalle, Schmp. 145°C (Zers.)

25

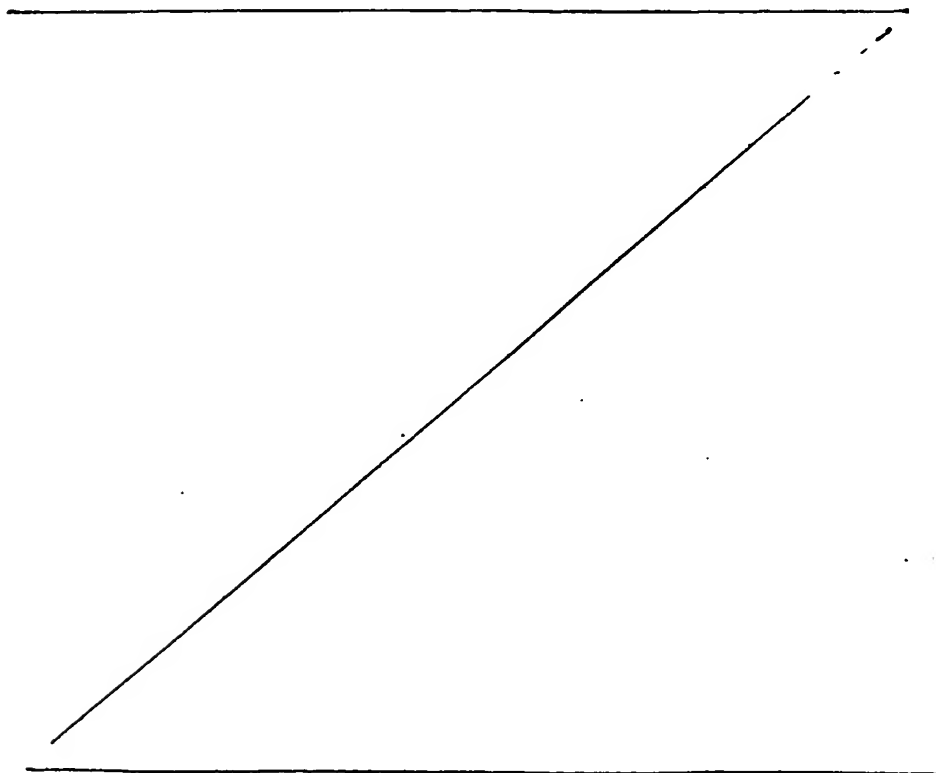
b) S- $\bar{2}$ -(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-hydroxyäthyl- $\bar{7}$ -N-methyl-N'-phenylisothioronium-bromid

30

1,6 g 2-Brom-1-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-äthanol werden zu einer Lösung von 0,8 g 1-Methyl-3-phenylthioharnstoff in 30 ml Aceton gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur über 48 Stunden destilliert man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und bringt den Rückstand unter Diisopropyläther zur Kristallisation. Gelber Feststoff, Schmp. 115°C (Zers.).

c) 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

- 1,5 g s-2-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-hydroxyäthyl-7-
5 N-methyl-N'-phenylisothioronium-bromid werden in 70 ml
Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 15 g aktiven
Mangan-IV-oxid 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Nach Filtration des anorganischen Niederschlages rührt
10 man die organische Phase intensiv über 1 Stunde mit
wäßriger Natriumbicarbonatlösung, wäscht einmal mit
Wasser, versetzt mit 50 m. Eisessig, kocht 1 Stunde
am Rückflußkühler und vertreibt unter vermindertem
Druck das Lösungsmittel. Der Rückstand zeigt ein mit
dem Produkt von Beispiel 73 identisches Dünnschichtchrom-
15 atogramm (Merck Kieselgel Fertigplatten, Laufmittel
Essigester), Schmp. 168 - 171°C.



Beispiel 286

4-(4-Chlor-3-N-methyl-N-cyclohexylsulfamoylphenyl)-
3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

5

erhält man analog der in Beispiel 138 angegebenen Vorschrift unter Verwendung von N-Methyl-N-cyclohexylamin als Aminkomponente. Farblose Kristalle, Schmp. 180 - 181°C.

10 Beispiel 287

4-/4-Chlor-3-(1-methyl-4-piperazinylsulfonyl)-phenyl7-
3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin

15 erhält man analog der in Beispiel 138 angegebenen Vorschrift unter Verwendung von N-Methylpiperazin als Aminkomponente. Farblose Kristalle, Schmp. 160°C (Zers.)

20 Analog der in Beispiel 1a) angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Ketonen der Formel II mit X in der Bedeutung von Chlor oder Brom und Z in der Bedeutung von NR⁶R⁷ die in den folgenden Beispielen aufgeführten Thiazoline der Formel I:

25 Beispiel 288

4-(4-Fluor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 281°C (Zers.).

30 Beispiel 289

3-Methyl-4-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrochlorid, Schmp. 268°C (Zers.).

35 Beispiel 290

3-Methyl-4-(3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-

4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 254°C (Zers.)

Beispiel 291

- 5 2-(4-Methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-dimethylsulfamoyl-phenyl)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 234°C (Zers.)

Beispiel 292

- 10 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(3-trifluor-methylphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 242°C.

Beispiel 293

- 15 4-(4-Chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-imino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 269°C.

Beispiel 294

- 20 3-Allyl-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyl-imino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 207°C (Zers.)

Beispiel 295

- 25 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclopentyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 236°C.

Beispiel 296

- 30 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclooctyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 217°C.,

Beispiel 297

- 35 3-Methyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 226°C.

Beispiel 298

2-(4-Methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(4-methyl-3-
dimethylsulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 186°C.

Beispiel 299

2-(2-Chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-(4-methyl-3-dimethyl-
10 sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 218°C.

Beispiel 300

3-Methyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-
15 phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 225°C.

Aus den Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel
I lassen sich durch Einwirkung einer Base analog der in
den Beispielen 2a), 27 und 35 b) angegebenen Vorschriften
20 die in den folgenden Beispielen aufgeführten basischen
Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel 301

25 3-Methyl-4-(3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin, Schmp. 254°C.

Beispiel 302

30 2-(4-Methoxyphenylimino)-3-methyl-4-(3-dimethylsulfamo-
ylphenyl)-4-thiazolin, Schmp. 234°C.

Beispiel 303

35 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
(3-trifluormethylphenyl-imino)-4-thiazolin,
Schmp. 226°C.

Beispiel 304

4-(4-Chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 274°C.

5

Beispiel 305

2-(4-Bromphenylimino)-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 185 - 188°C

10 Beispiel 306

2-(2-Bromphenylimino)-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin, Schmp. 155°C.

15 Beispiel 307

3-Methyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 175°C.

Beispiel 308

20

2-(4-Methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-4-thiazolin, Schmp. 180°C.

Beispiel 309

25

2-(4-Chlorphenyl(-imino)-3-methyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-4-thiazolin, Schmp. 172°C.

Beispiel 310

30 3-Äthyl-4-(4-methyl-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 175°C.

Beispiel 311

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,6-
dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin,
5 Schmp. 180°C.

Analog der in Beispiel 1b) angegebenen Vorschrift erhält
man aus den entsprechend substituierten Thiazolidin-
4-ol-Derivaten IV die in den folgenden Beispielen aufge-
10 führten Thiazolin-Derivate der Formel I:

Beispiel 312

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
15 (2,6-dimethylphenylimino)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 249°C.

Beispiel 313

20 2-(2-Bromphenylimino)-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 245°C.

Beispiel 314

25 2-(4-Bromphenylimino)-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 269°C.

30 Beispiel 315

3-Methyl-4-(2-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 236°C (Zers.).

Beispiel 316

- 3-Methyl-4-(3-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 205°C (Zers.).

Beispiel 317

- 2-(2-Chlorphenylimino)-3-methyl-4-(2-methyl-5-dimethyl-
10 sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobrimid,
Schmp. 234°C (Zers.).

Beispiel 318

- 15 2-(4-Methoxyphenylimino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-dimethyl-
sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 247°C (Zers.).

Beispiel 319

- 20 i-(4-Isopropylphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-di-
methylsulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 224°C (Zers.).

25 Beispiel 320

- 2-(4-Chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-dimethyl-
sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 212°C (Zers.).

30

Beispiel 321

- 2-(4-Fluorphenyl-imino)-3-methyl-4-(2-methyl-5-dimethyl-
sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobrimid,
35 Schmp. 225°C (Zers.).

Beispiel 322

- 3-Methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-4-(2-methyl-5-dimethyl-sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 263°C (Zers.).

Beispiel 323

- 2-(4-Fluorphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-dimethyl-sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
10 Schmp. 222°C (Zers.).

Beispiel 324

- 15 3-Methyl-2-(2-methylphenyl-imino)-4-(3-methyl-5-dimethyl-sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 207°C (Zers.).

Beispiel 325

- 20 2-(2-Chlorphenyl-imino)-4-(2-chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 227°C (Zers.).

25 Beispiel 326

2-(2-Chlorphenylimino)-4-(3-chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 242°C (Zers.).

30

Beispiel 327

- 4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenylimino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 228°C
35 (Zers.).

Beispiel 328

- 5 3-Äthyl-4-(3-chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 230°C (Zers.).

Beispiel 329

- 10 3-Methyl-4-(2-methyl-5-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-
thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 220°C (Zers.).

Beispiel 330

- 15 2-(2-Chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-(2-methyl-5-sulfamoyl-
phenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 195°C (Zers.).

Beispiel 331

- 20 3-Methyl-4-(3-methyl-5-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 280°C (Zers.).

25 Beispiel 332

- 30 2-(4-Chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-sulfamoyl)-
phenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 257°C (Zers.).

Beispiel 333

- 35 2-(4-Isopropylphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-sulf-
amoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 256°C (Zers.).

Beispiel 334

2-(4-Methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(2-methyl-5-sulfamoylphenyl)-4-thiazolin-hydrobromid,

5 Schmp. 170°C (Zers.).

Beispiel 335

4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
10 Schmp. 249°C.

Beispiel 336

15 4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(4-methylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 205°C.

Beispiel 337

20 4-(2-Chlor-5-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 276°C (Zers.).

25 Beispiel 338

2-(2-Chlorphenyl-imino)-4-(2-chlor-5-sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 254°C (Zers.).

30 Beispiel 339

3-Äthyl-4-(2-chlor-5-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 257°C (Zers.).

Beispiel 340

- 5 4-(2-Chlor-5-sulfamoylphenyl)-2-(3-trifluormethylphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 268°C.

Beispiel 341

- 10 4-(2-Chlor-5-sulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl(-imino)-
3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 267°C (Zers.).

Beispiel 342

- 15 4-(2-Chlor-5-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-
no-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 270°C (Zers.).

Beispiel 343

- 20 2-(2-Chlorphenyl-imino)-4-(2-chlor-5-methylsulfamoyl-
phenyl)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 257°C (Zers.).

25 Beispiel 344

- 3-Äthyl-4-(2-chlor-5-methylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 236°C (Zers.).

30

Beispiel 345

- 35 4-(2-Chlor-5-methylsulfamoylphenyl)-2-(3-trifluormethyl-
phenyl-imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 208°C (Zers.).

Beispiel 346

- 4-(2-Chlor-5-methylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
5 Schmp. 257°C (Zers.).

Beispiel 347

- 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
10 imino-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 225 - 227°C (Zers.).

Beispiel 348

- 15 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 227°C.

Beispiel 349

- 20 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 227 - 228°C (Zers.).

25 Beispiel 350

3-Äthyl-4-(2-brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-methyl-
phenylimino)-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 205-208°C (Zers.).

30

- Aus den entsprechenden Säureadditionssalzen der Verbin-
dungen der Formel I lassen sich durch Einwirkung einer
Base analog der in den Beispielen 2a, 27 und 35b ange-
gebenen Vorschriften die in den folgenden Beispielen auf-
35 geführten basischen Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel 351

3-Methyl-4-(2-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin,
5 Schmp. 190°C.

Beispiel 352

3-Methyl-4-(3-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin,
10 Schmp. 166°C.

Beispiel 353

15 4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin,
Schmp. 197°C.

Beispiel 354

20 4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin,
Schmp. 167°C.

25 Beispiel 355

4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenylimino)-3-methyl-4-thiazolin,
Schmp. 227°C.

30

Beispiel 356

3-Methyl-4-(2-chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenylimino-4-thiazolin, Schmp. 201°C (Zers.).

Beispiel 357

- 5 4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
imino)-3-methyl-4-thiazolin,
Schmp. 163°C.

Beispiel 358

- 10 3-Methyl-4-(2-methyl-5-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin, Schmp. 188 - 191°C.

Beispiel 359

- 15 3-Methyl-4-(3-methyl-5-sulfamoylphenyl)-2-phenylimino-
4-thiazolin, Schmp. 210-212°C.

Beispiel 360

- 20 4-(2-Chlor-5-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-
4-thiazolin,
Schmp. 198 - 200°C.

Beispiel 361

- 25 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
phenylimino-4-thiazolin,
Schmp. 204°C.

Beispiel 362

- 30 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-
chlorphenylimino)-4-thiazolin,
Schmp. 242°C (Zers.).

35 Beispiel 363

- 4-(2-Brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-di-

methylphenyl-imino)-4-thiazolin,
Schmp. 260°C (Zers.).

Beispiel 364

5

3-Äthyl-4-(2-brom-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-methylphenyl-imino)-4-thiazolin,
Schmp. 209 - 210°C (Zers.).

10 Beispiel 365

2-(4-Methoxyphenyl-imino)-3-methyl-4-(2-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-4-thiazolin,
Schmp. 186-189°C.

15

Beispiel 366

3-Äthyl-4-(3-methyl-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin,
20 Schmp. 155°C.

Beispiel 367

2-(4-Chlorphenyl-imino)-3-methyl-4-(3-methyl-5-sulfamoylphenyl)-4-thiazolin,
25 Schmp. 195°C.

Entsprechend der in Beispiel 1a) angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechend substituierten Ketonen
30 der Formel II mit X in der Bedeutung von Brom und Z in der Bedeutung von NR^6R^7 die in den folgenden Beispielen aufgeführten Thiazoline der Formel I:

Beispiel 368

35

4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 247°C (Zers.).

Beispiel 369

4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid, Schmp. 234°C (Zers.).

5

Beispiel 370

3-Äthyl-4-(2-chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-phenyl-
imino-4-thiazolin-hydrobromid,
10 Schmp. 175°C (Zers.).

Beispiel 371

4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlorphenyl-
15 imino)-3-methyl-4-thiazolin-hydrobromid,
Schmp. 227°C (Zers.).

Beispiel 372

20 4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-
phenylimino-4-thiazolin vom Schmp. 195-197°C erhält man
analog der in Beispiel 284 b) angegebenen Vorschrift durch
Umsetzung von 2'-Chlor-5'-dimethylsulfamoylacetophenon-
2-thiol mit N-Methyl-N'-phenyl-chlorformamidin-hydrochlo-
25 rid.

Das verwendete 2'-Chlor-5'-dimethylsulfamoylacetophenon-
2-thiol erhält man als hellgelbes Kristallpulver durch al-
kalische Hydrolyse von 2-Acetylthio-2'-chlor-5'-dimethyl-
30 sulfamoylacetophenon mit 5 %iger wäßriger Natronlauge
bei Raumtemperatur unter Argonathmosphäre als Schutzgas.

Das 2-Acetylthio-2'-chlor-5'-dimethylsulfamoylacetophenon
wird durch Umsetzung von 2-Brom-2'-chlor-5'-dimethylsulf-
35 amoylacetophenon mit Thioessigsäure, die mit KOH neutra-
lisiert wurde, in Äthanol erhalten. Nach der Umsetzung
gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, extrahiert mit

Essigester, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und kristallisiert den durch Verampfen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand aus Isopropanol (Aktivkohle) um.

5 Schmp. 84-88°C.

Analog Beispiel 155 werden weiterhin die in der folgenden Tabelle 4a) aufgeführten Verbindungen der Formel IV erhalten:

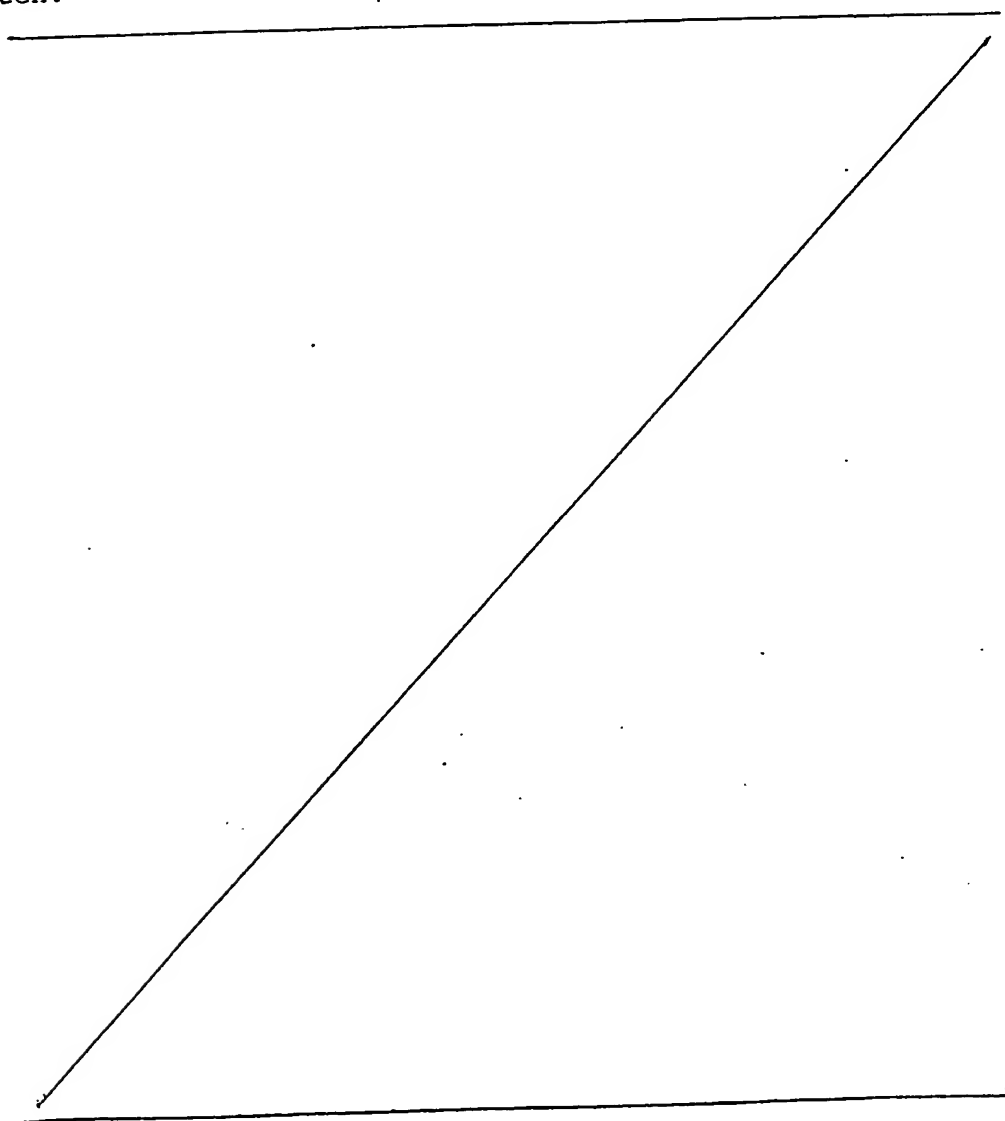


Tabelle 4a):

(Zeichenerklärung wie von Tabelle 4, die Stellung für den Substituenten Y ist jeweils angegeben, die Sulfamoylgruppe ist auf die 5-Position festgelegt)

5 Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. *1) (°C)
373	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	192
374	Me	H	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	205
375	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	228
10 376	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	157
377	Me	4-iProp	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	219
378	Me	4-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	212
379	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	220
380	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Me	HBr	225
15 381	Me	4-F	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	217
382	Me	2-Me	H	H	H	Me	Me	3-Me	HBr	208
383	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	186
384	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	237
385	Me	4-MeO	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	225
386	Et	H	H	H	H	Me	Me	3-Cl	HBr	202
20 387	Me	H	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	208
388	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	180
389	Me	H	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	280
390	Me	4-Cl	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	160
391	Me	4-iProp	H	H	H	H	H	3-Me	HBr	254
392	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-Me	HBr	184
25 393	Me	4-OMe	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	177
394	Me	4-Me	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	197
395	Me	H	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	271
396	Me	2-Cl	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	254
397	Et	H	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	210
398	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	268
30 399	Me	4-OMe	H	H	H	H	H	2-Cl	HBr	168
400	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Cl	HBr	268
401	Me	2-Cl	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	190
402	Et	H	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	236
403	Me	3-CF ₃	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	208

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y	HA	Schmp. *1)
404	Me	4-Me	H	H	H	H	Me	2-Cl	HBr	200
405	Me	H	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	239
406	Me	2-Cl	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	193
5 407	Me	2-Me	4-Me	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	203
408	Et	2-Me	H	H	H	Me	Me	2-Br	HBr	188

Herstellung von Verbindungen der Formel II

Darstellung von 2-Brom-3'-methyl-5'-sulfamoylacetophenon

- 5 Zu einer Suspension von
5 g (0,0234 Mol) 3'-Methyl-5'-sulfamoylacetophenon in 70 ml
essigester tropft man ca. 5 ml einer Lösung von 3,7 g (0,0294
Mol) Brom in 30 ml Essigester und erwärmt auf ca. 40°C bis
zum plötzlichen Verschwinden der Bromfärbung. Nun tropft
10 man bei Raumtemperatur unter Rührung rasch die restliche
Bromlösung zu und destilliert sodann das Lösungsmittel ab.
Kristalle, Schmp. 188-191°C (aus Isopropanol).

In analoger Weise wurden die nachfolgenden Bromacetophenone
15 dargestellt:

- 2,2'-Dibrom-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 88°C,
2-Brom-3'-chlor-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp.
77 - 78°C,
20 2-Brom-2'-chlor-5'-methylsulfamoyl-acetophenon, Schmp.
99 - 101°C,
2-Brom-2'-chlor-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp.
87 - 88°C,
2-Brom-2'-chlor-5'-sulfamoylacetophenon, Schmp. 152 - 154°C,
25 2-Brom-3'-methyl-5'-dimethylsulfamoylacetophenon, Schmp.
71 - 75°C,
2-Brom-2'-methyl-5'-dimethylsulfamoylacetophenon, Schmp.
69 - 71°C,
2-Brom-2'-methyl-5'-sulfamoylacetophenon, Schmp. 112 - 115°C.

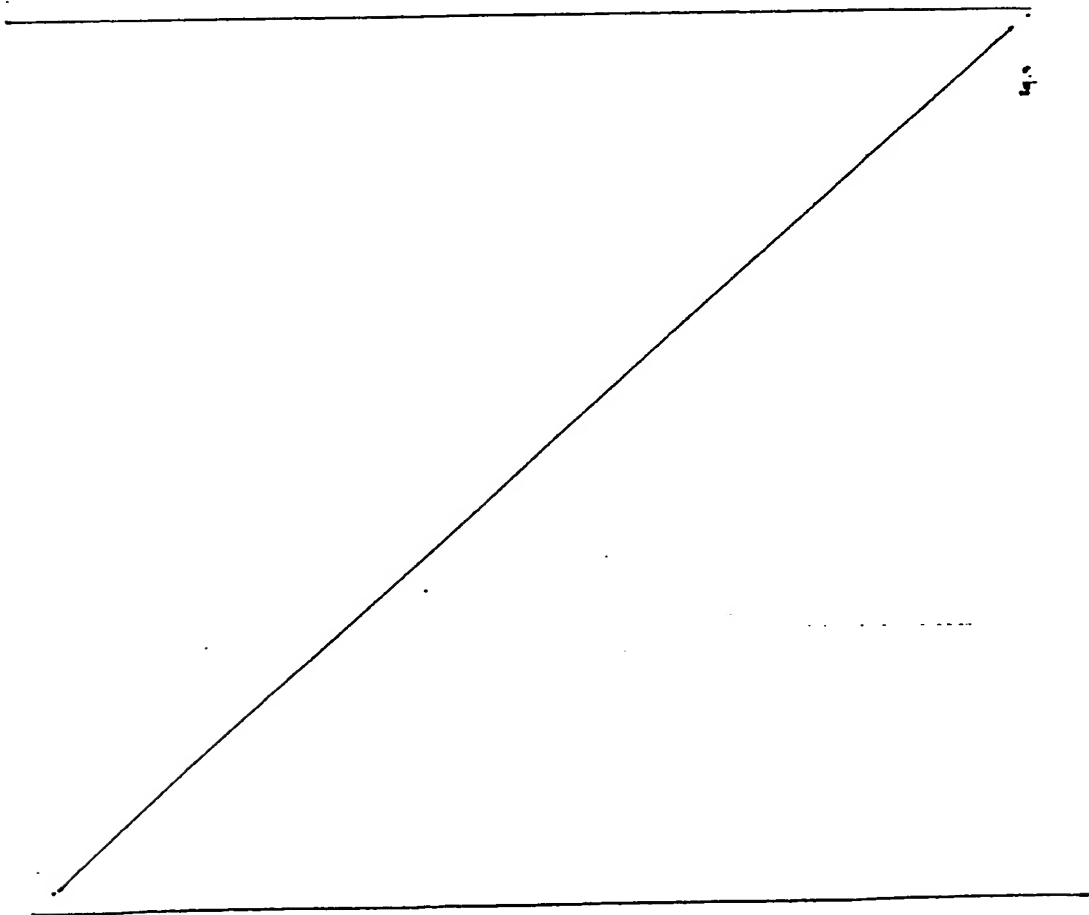
Darstellung von 2'-Methyl-5'-sulfamoylacetophenon

- Zu einer Suspension von 2,7 g Magnesiumspänen (0,11 Mol) in 2,5 g (0,043 Mol) wasserfreien Alkohol gibt man 0,25 ml
5 Tetrachlorkohlenwasserstoff, wobei die Temperatur auf 40°C ansteigt und tropft sodann langsam 75 ml Äthanol (absol.) zu. Man erwärmt zum Sieden und versetzt mit einem kleinen Teil einer Lösung aus 17,6 g (0,11 Mol) Malonsäurediäthylester, 10 ml (0,17 Mol) absol. Äthanol und 12,5 ml Diäthyl-
10 äther. Nach dem Anspringen der Reaktion tropft man den Rest der Lösung so zu, daß das Gemisch ohne äußeres Erhitzen am Sieden bleibt. Sodann erhitzt man weitere 3 Stunden zum Rückfluß, wobei das Magnesium gelöst wird, tropft unter Beibehaltung des Siedens eine Lösung von 11,6 g (0,05 Mol)
15 2-Methyl-5-sulfamoylbenzoylchlorid in 100 ml Essigester zu und kocht weitere 2 Stunden am Rückflußkühler. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in eine Mischung aus 15 g konz. Schwefelsäure, 200 ml Wasser und 300 ml Essigester gegossen, extrahiert, die organische
20 Phase abgetrennt und die wäßrige Phase weitere 2 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Man trocknet über Magnesiumsulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und verarbeitet den öligen Rückstand (2'-Methyl-5'-sulfamoylbenzoyl-malonsäurediäthylester) ohne weitere Reinigungsoperation weiter.
25
Der als Öl anfallende 2'-Methyl-5'-sulfamoylbenzoyl-malonester wird langsam auf 110°C erwärmt, wobei man ab ca. 80°C beginnt, 18 ml 85%ige Phosphorsäure zuzutropfen. Man erwärmt bis zum Ende der CO₂-Entwicklung und heizt
30 eine weitere halbe Stunde auf 110°C. Nach dem Abkühlen versetzt man mit etwa 200 ml Wasser, extrahiert mehrfach mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über MgSO₄, vertreibt das Lösungsmittel, versetzt den Rückstand mit Diisopropyläther und filtriert
35 die Kristalle ab. Kristalle, Schmp. 115 - 117°C.

In analoger Weise werden die nachfolgenden Sulfamoylaceto-

phenonderivate hergestellt:

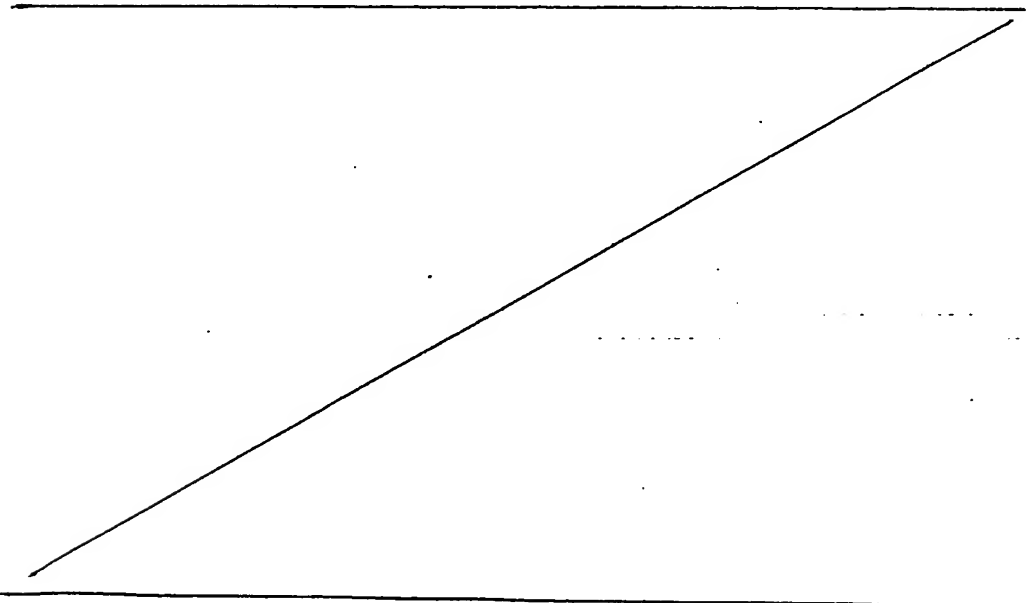
- 2'-Methyl-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp.
54 - 56°C.
- 5 3'-Methyl-5'-sulfamoyl-acetophenon, Schmp. 165 - 168°C.
3'-Methyl-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 106 -
109°C.
- 2'-Chlor-5'-sulfamoyl-acetophenon, Schmp. 114 - 116°C.
2'-Chlor-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 79°C.
- 10 2'-Chlor-5'-methylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 74 - 75°C.
3'-Chlor-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 100 -
102°C.
- 2'-Brom-5'-dimethylsulfamoyl-acetophenon, Schmp. 97 - 99°C.



3-Sulfamoylbenzoylchloride

- erhält man durch Rückfluß der entsprechenden Sulfamoylbenzoesäurederivate in etwa 15 bis 20-fach überschüssigen Thionylchlorid bis zum Ende der HCl-Entwicklung und nachfolgendem Abdestillieren des Thionylchlorids.

Auf diese Weise wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

- 10 2-Methyl-5-sulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 160 - 161°C.
2-Methyl-5-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 84 - 89°C.
3-Methyl-5-sulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 152 - 155°C.
3-Methyl-5-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 72°C.
- 15 2-Chlor-5-sulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 114-116°C.
2-Chlor-5-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 79°C.
2-Chlor-5-methylsulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 74 - 75°C.
3-Chlor-5-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid, Schmp. 74 - 76°C.
2-Brom-5-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid.
- 

Sulfamoylbenzoesäuren

erhält man durch Eintragen der entsprechenden Chlorsulfonylbenzoesäuren in eine äthanolische Lösung enthaltend
5 mindestens 3 Mol des Amins.

HNR^6R^7 bei Raumtemperatur:

2-Brom-5-dimethylbenzoesäure, Schmp. 174-176°C

3-Chlor-5-dimethylbenzoesäure, Schmp. 155 - 156°C

10 3-Methyl-5-sulfamoylbenzoesäure, Schmp. 258 - 262°C

3-Methyl-5-dimethylsulfamoylbenzoesäure, Schmp. 157 - 162°C

2-Methyl-5-sulfamoylbenzoesäure, Schmp. 247-251°C.

2-Methyl-5-dimethylsulfamoylbenzoesäure, Schmp. 173 - 175°C.

2-Chlor-5-dimethylsulfamoylbenzoesäure, Schmp. 170°C.

15 2-Chlor-5-methylsulfamoylbenzoesäure, Schmp. 174°C.

Die entsprechenden Chlorsulfonylbenzoesäuren erhält man in
an sich bekannter Weise durch Erhitzen der Benzoesäuren
mit Chlorsulfonsäuren auf 120 bis 165°C und nachfolgendes
Zersetzen des abgekühlten Reaktionsgemisches durch Ein-
20 tropfen in Eis-Wassergemisch:

2-Methyl-5-chlorsulfonbenzoesäure, Schmp. 151-155°C.

3-Methyl-5-chlorsulfonylbenzoesäure, Schmp. 176 - 180°C

3-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure,

25 2-Brom-5-chlorsulfonylbenzoesäure.

Tabelle 5

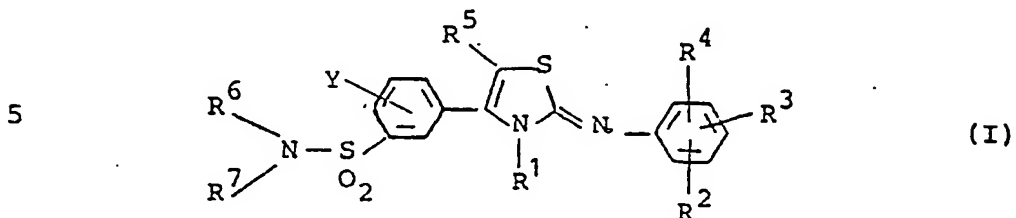
5 zeigt einige hergestellten Thioharnstoffe III, die
nach literaturbekannten Methoden gewonnen werden
(vgl. z.B. Houben-Weyl, "Methoden der organischen
Chemie, Bd. 2, S. 884, 4 Aufl., Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1955)

10

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Schmp. (°C)
15	Me	2-Cl	4-Cl	5-Me	132
	Hex	H	H	H	77
	c-Prop	H	H	H	124
	Me	-O-CH ₂ -O-		H	133
20	Me	-O-(CH ₂) ₂ -O-		H	173
	Me	3-NMe ₂	H	H	133
	Me	4-CF ₃	H	H	145
	Me	3-MeO	4-MeO	5-MeO	167
25	Me	2-MeO	4-MeO	5-Cl	193
	Me	2-EtO	5-Me	H	111
	Me	2-MeO	4-Me	5-Me	135
	Me	2-Cl	H	H	146
30	Me	4-F	H	H	93
	Me	2-Me	4-Me	H	153
	Me	2-Me	4-Cl		127
	Et	2-Me	H	H	66

Patentansprüche:

1. Thiazolinderivate der allgemeinen Formel I



10 in welcher

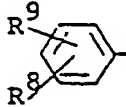
R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen
oder Alkenyl mit 3 bis 4 C-Atomen,

R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy
mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, Methylendioxy,
15 Äthylendioxy, Dimethyl- oder Diäthylamino,
Trifluormethyl,

R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

R^6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

R^7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Cyclo-
20 alkyl mit 3 bis 12 C-Atomen, Allyl, Phenyläthyl-

oder einen Benzylrest - CH_2 -, worin

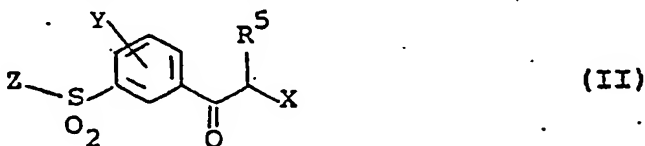
R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Was-
25 serstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten,
oder R^6 und R^7 sind über eine gegebenenfalls
verzeigte Alkylenkette mit insgesamt 8 C-Atomen
verbunden, worin eine Methylengruppe durch ein
O-Atom oder eine $N-CH_3$ -Gruppe ersetzt sein kann,
30 und

Y Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1 bis 3 C-
Atomen bedeutet,

sowie deren Säureadditionssalze mit pharmakologisch
verträglichen Säuren.

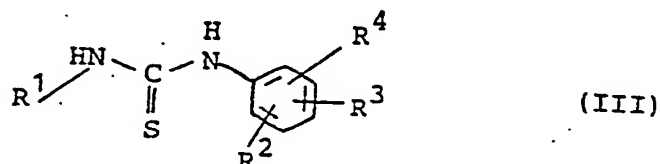
2. 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin.
3. 4-(4-Chlor-3-diäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin.
4. 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlor-phenylimino)-3-methyl-4-thiazolin.
5. 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin.
6. 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin.
7. 4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-2-phenylimino-4-thiazolin.
8. 4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin.
9. 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxy-phenylimino)-3-methyl-4-thiazolin.
10. 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenyl-imino-4-thiazolin.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

a). Verbindungen der allgemeinen Formel II

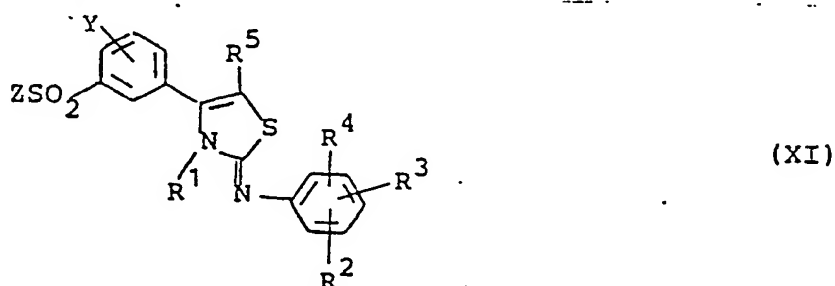


worin R^5 und Y die angegebene Bedeutung besitzen,

Z für Halogen oder R^6R^7N- mit der für R^6
und R^7 angegebenen Bedeutung steht, und
X eine leaving group ist,
unter kondensierenden Reaktionsbedingungen mit
einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel III

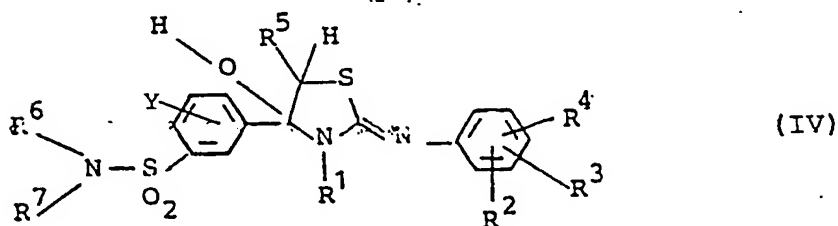


worin R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung besitzen,
umsetzt, und im Falle dass Z für Halogen steht,
eine erhaltene Verbindung der Formel XI



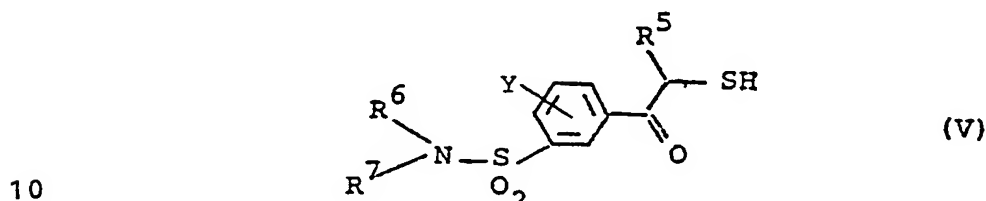
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Y die zu Formel I an-
gegebenen Bedeutungen besitzen und Z Halogen dar-
stellt, nachfolgend mit einem Amin der allgemeinen
Formel HNR^6R^7 mit der für R^6 und R^7 angegebenen
Bedeutung zur Umsetzung bringt,
oder

b) aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV

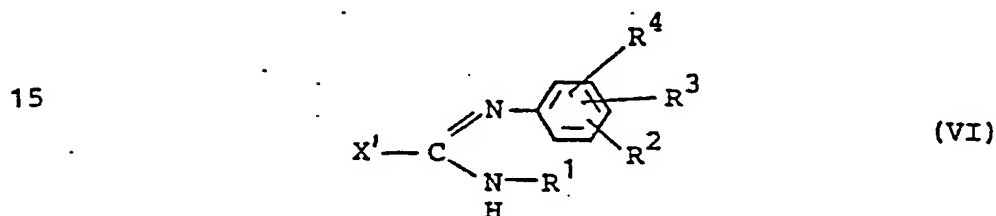


worin R^1 bis R^7 und Y die angegebene Bedeutung besitzen, Wasser abspaltet,
oder

5 c) Verbindungen der allgemeinen Formel V

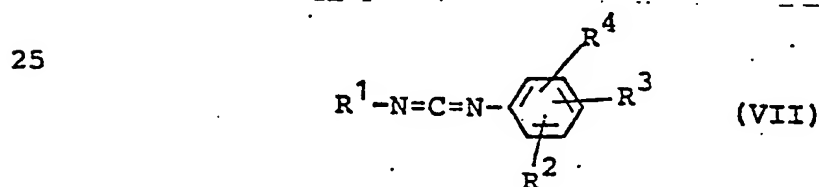


mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI



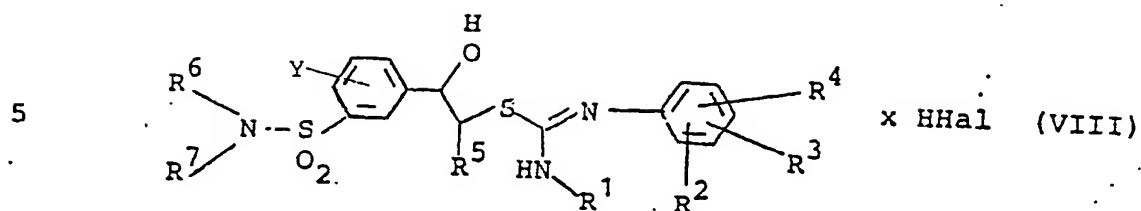
20 zur Reaktion bringt, wobei R^1 bis R^7 die angegebene Bedeutung haben und X' eine leaving group ist,
oder

d) Verbindungen der Formel V mit Carbodiimiden VII



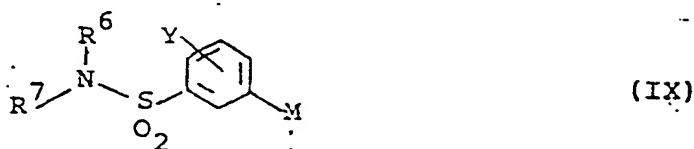
30 umsetzt, wobei R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung haben,
oder

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



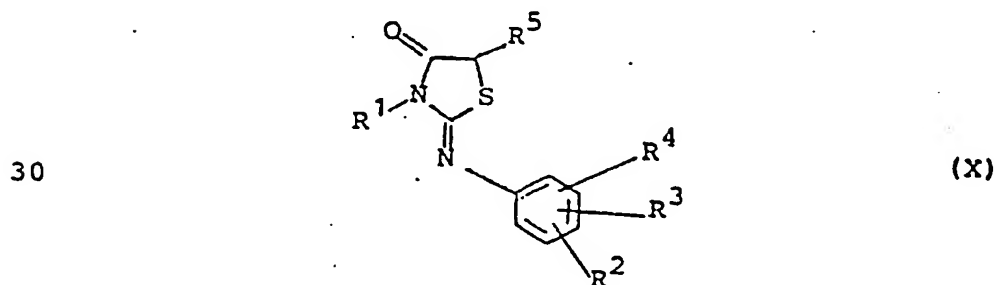
10 worin R^1 bis R^7 und Y die angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Chlor oder Brom steht, mit einem Oxidationsmittel behandelt, oder

15 f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX



20 worin R^6 und R^7 nicht für Wasserstoff und Y nicht für Brom und Jod steht, ansonsten aber die obige Bedeutung haben, und M für Lithium oder eine MgBr-Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel X

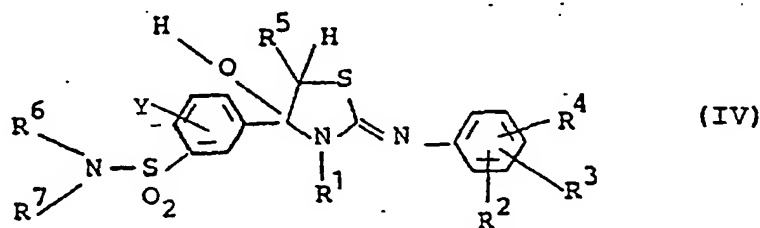
25



35 worin R^1 bis R^5 die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt der Hydrolyse und der Dehydratation unterwirft,

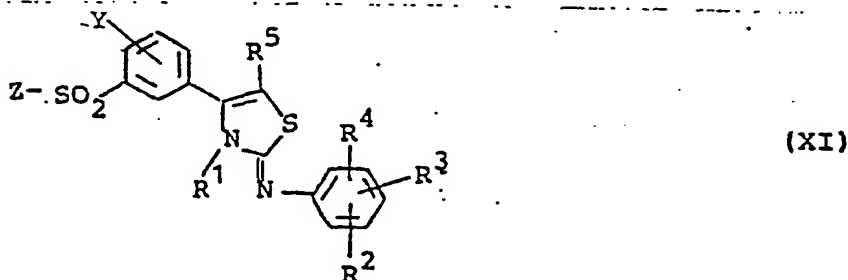
und gegebenenfalls die nach Weg a) bis f) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^6 und/oder R^7 Wasserstoff bedeutet, durch übliche Alkylierung in Verbindungen überführt, in denen R^6 und/oder R^7 eine der weiteren oben angegebenen Bedeutungen hat, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I mit organischen oder anorganischen Säuren der allgemeinen Formel H - A in ihre Säureadditionssalze oder erhaltene Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Basen in die freien basischen Verbindungen der Formel I überführt.

12. Verbindungen der Formel IV



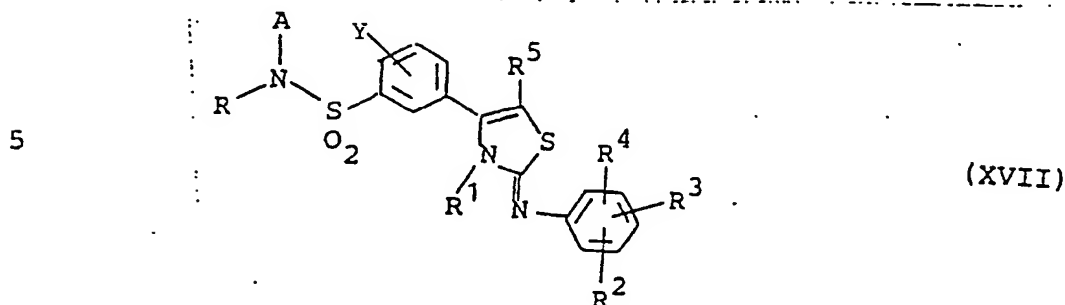
worin R^1 bis R^7 und Y die zu Formel I genannten Bedeutungen besitzen, sowie deren Säureadditionssalze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel XI



worin R^1 bis R^5 und Y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für Halogen steht sowie deren Säureadditionssalze.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel XVII



10 worin R^1 bis R^5 und Y die zu Formel I genannten Bedeutungen haben, R die Bedeutung von R^6 oder R^7 besitzt, und A das Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls bedeutet.

15 15. Pharmazeutische Präparate mit das Serumlipoprotein-spektrum beeinflussender Wirkung, bestehend aus bzw. enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1.

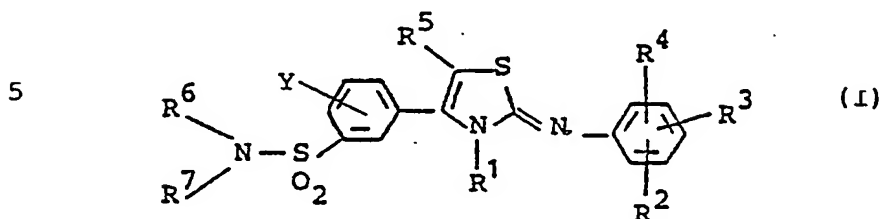
20 16. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate mit einer das Serumlipoproteinspektrum beeinflussenden Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss Anspruch 1 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren in eine für therapeutische Zwecke geeignete Anwendungsform bringt.

25

17. Verwendung von Verbindungen gemäss Anspruch 1 zur Beeinflussung des Serumlipoproteinspektrums.

Patentansprüche für Österreich

1. Verfahren zur Herstellung von Thiazolinderivaten der allgemeinen Formel I



10 in welcher

R¹ C₁-C₈-Alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen oder Alkenyl mit 3 bis 4 C-Atomen,

R², R³ und R⁴ Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, Methylendioxy, Äthylendioxy, Dimethyl- oder Diäthylamino, Trifluormethyl,

R⁵ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

R⁶ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 A-Atomen,

R⁷ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 12 C-Atomen, Allyl, Phenyläthyl oder einen

Benzyrest -CH₂-, worin

25 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten, oder R⁶ und R⁷ sind über eine gegebenenfalls verzweigte Alkylenkette mit insgesamt 8 C-Atomen verbunden, worin eine Methylengruppe durch ein O-Atom oder eine N-CH₃-Gruppe ersetzt sein kann,

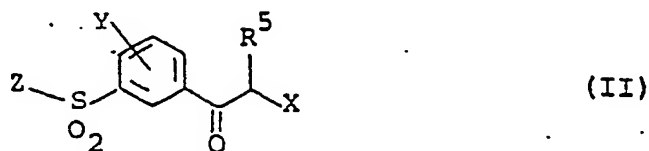
30 und

Y Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet,

sowie von deren Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

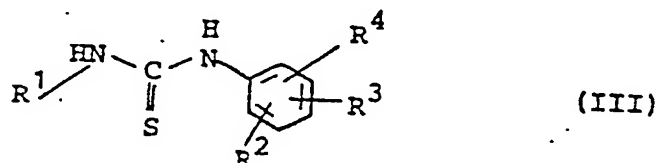
a). Verbindungen der allgemeinen Formel II



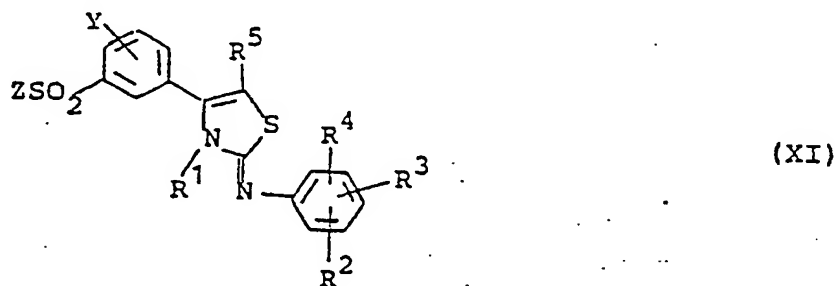
worin R^5 und Y die angegebene Bedeutung besitzen,

10 Z für Halogen oder R^6R^7N- mit der für R^6 und R^7 angegebenen Bedeutung steht, und X eine leaving group ist,

unter kondensierenden Reaktionsbedingungen mit einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel III



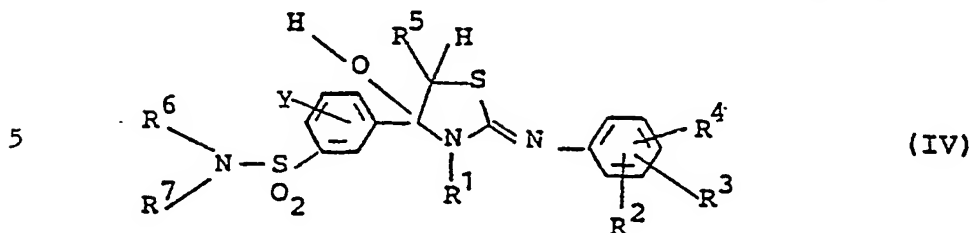
20 worin R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, und im Falle dass Z für Halogen steht, eine erhaltene Verbindung der Formel XI



30 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und Z Halogen darstellt, nachfolgend mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^6R^7 mit der für R^6 und R^7 angegebenen Bedeutung zur Umsetzung bringt,

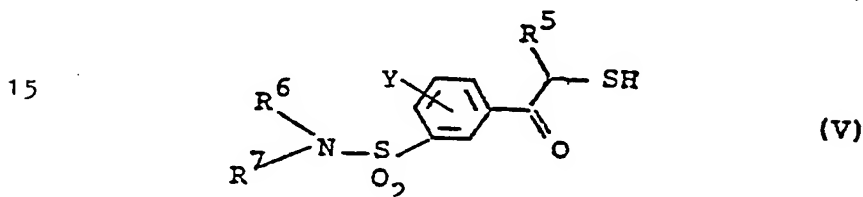
35 oder

b) aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV

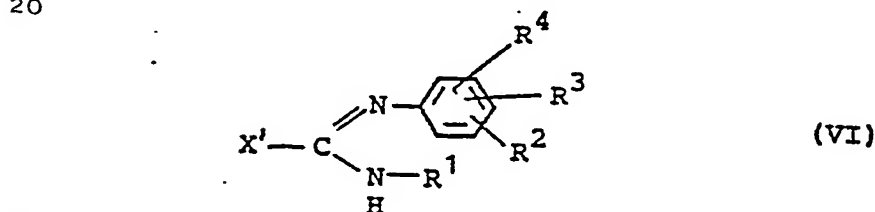


10 worin R¹ bis R⁷ und Y die angegebene Bedeutung besitzen, Wasser abspaltet,
oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel V

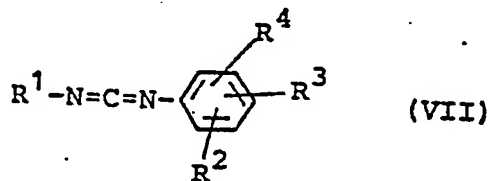


20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI



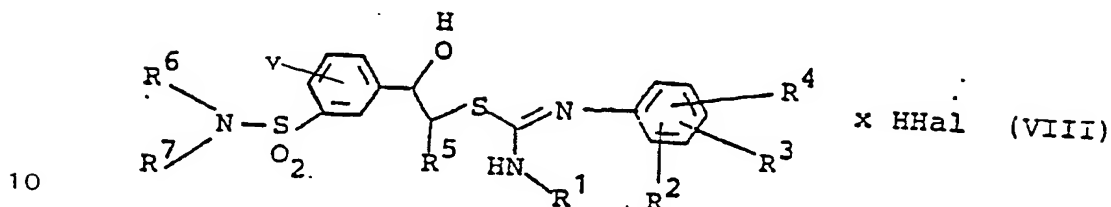
zur Reaktion bringt, wobei R¹ bis R⁷ die angegebene Bedeutung haben und X' eine leaving group ist,
oder

30 d) Verbindungen der Formel V mit Carbodiimiden VII



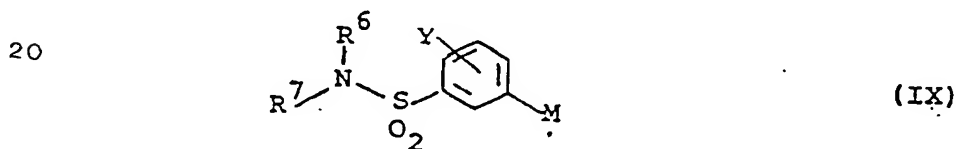
umsetzt, wobei R^1 bis R^4 die angegebene Bedeutung haben,
oder

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

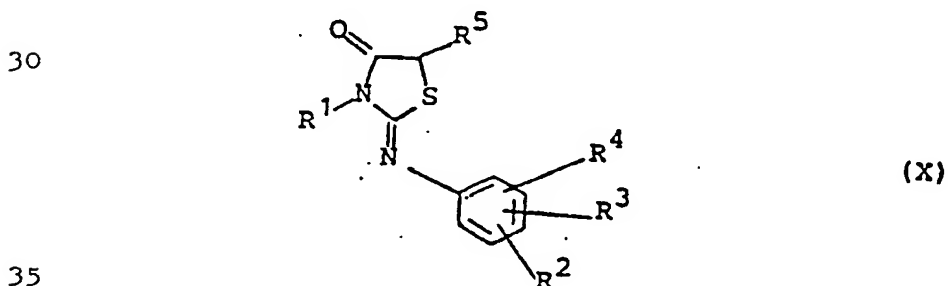


15
worin R^1 bis R^7 und Y die angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Chlor oder Brom steht, mit einem Oxidationsmittel behandelt,
oder

f) Verbindungen der allgemeinen Formel IX



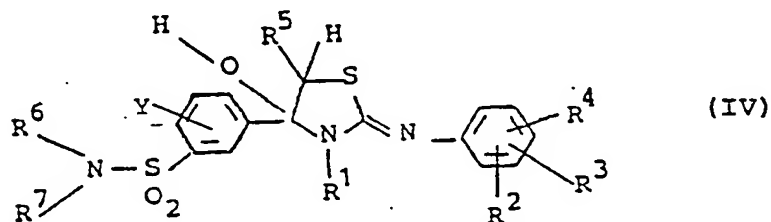
25
worin R^6 und R^7 nicht für Wasserstoff und Y nicht für Brom und Jod steht, ansonsten aber die obige Bedeutung haben, und M für Lithium oder eine MgBr-Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel X



- worin R^1 bis R^5 die angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und das erhaltene Reaktionsprodukt der Hydrolyse und der Dehydratation unterwirft, und gegebenenfalls die nach Weg a) bis f) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^6 und/oder R^7 Wasserstoff bedeutet, durch übliche Alkylierung in Verbindungen überführt, in denen R^6 und/oder R^7 eine der weiteren oben angegebenen Bedeutungen hat, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I mit organischen oder anorganischen Säuren der allgemeinen Formel H - A in ihre Säureadditionssalze oder erhaltene Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Basen in die freien basischen Verbindungen der Formel I überführt.
- 5
- 10
- 15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin herstellt.
- 20
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-diäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin herstellt.
- 25
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(2-chlor-phenylimino)-3-methyl-4-thiazolin herstellt.
- 30
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methylphenylimino)-4-thiazolin herstellt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2,4-dimethylphenyl-imino)-4-thiazolin herstellt.
- 35 7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(2-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-2-phenylimino-4-thiazolin herstellt.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(3-Chlor-5-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin herstellt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-(4-methoxyphenylimino)-3-methyl-4-thiazolin herstellt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-phenylimino-4-thiazolin herstellt.
11. Verbindungen der Formel IV

15



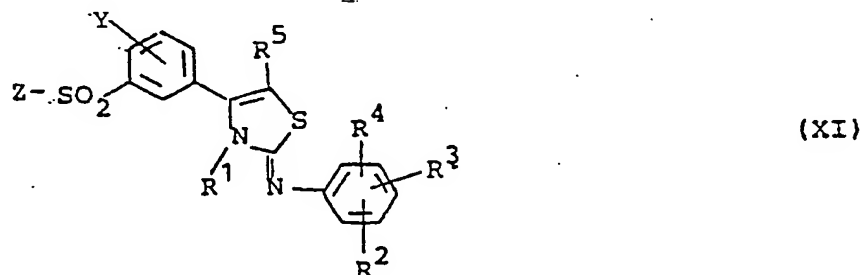
20

worin R¹ bis R⁷ und Y die zu Formel I genannten Bedeutungen besitzen,
sowie deren Säureadditionssalze.

25

12. Verbindungen der allgemeinen Formel XI

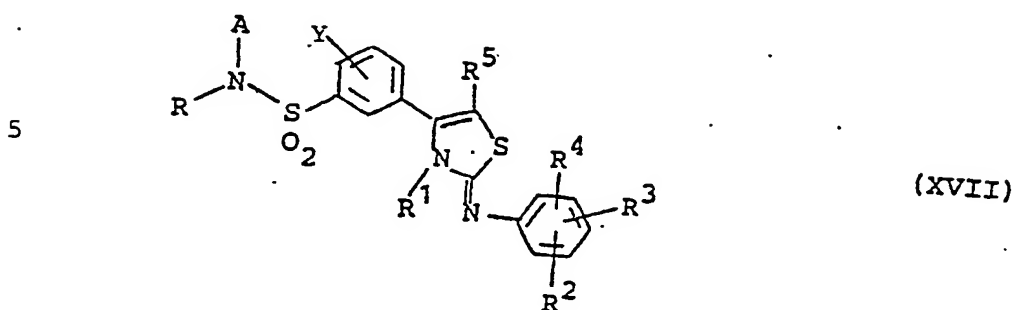
30



35

worin R¹ bis R⁵ und Y die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Z für Halogen steht sowie deren Säureadditionssalze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel XVII



10 worin R¹ bis R⁵ und Y die zu Formel I. genannten Bedeutungen haben, R die Bedeutung von R⁶ oder R⁷ besitzt, und A das Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls bedeutet.

0023964



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 80103688.0

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 1)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p><u>DE - A1 - 2 533 821</u> (HOECHST)</p> <p>+ Patentansprüche 1,8,9,10 +</p> <p>--</p> <p><u>DE - A1 - 2 546 165</u> (HOECHST)</p> <p>+ Patentansprüche 1,6-8 +</p> <p>----</p>	<p>1,11, 12,15, 16</p> <p>1,11, 12,15, 16</p>	<p>C 07 D 277/42</p> <p>A 61 K 31/425</p>
			<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 1)</p>
			<p>C 07 D 277/00</p> <p>A 61 K 31/00</p>
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche 1-16</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche -</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche: 17</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche</p> <p>Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, Art. 52(4) EPÜ.</p>			<p>X. von besonderer Bedeutung</p> <p>A. technologischer Hintergrund</p> <p>D. nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P. Zwischenliteratur</p> <p>T. der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E. kollidierende Anmeldung</p> <p>D. in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L. aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
Recherchenort	WIEN	Datum der Recherche	Prüfer
		09-09-1980	LUX